FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967 N° 351

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

OULEBSIR ALLAOUA

né le 7 mai 1930 à SÉTIF

Présentée et soutenue publiquement le :

Apport de l'α cétoglutarate d'Ornithine dans les intolérances au PAS I.V.

Président : M. BARIETY, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

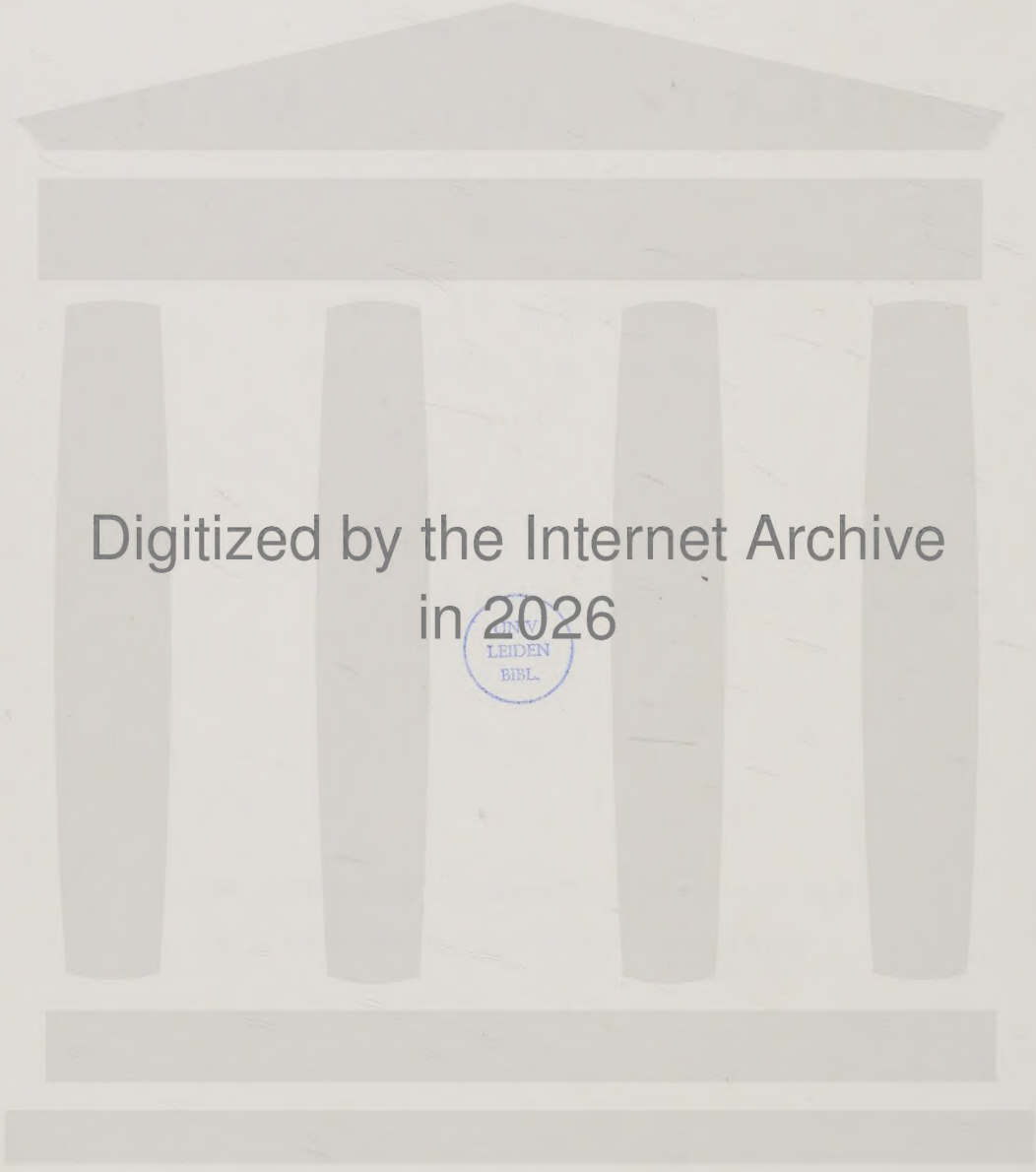
OULEBSIR ALLAOUA

né le 7 mai 1930 à SÉTIF

Présentée et soutenue publiquement le :

Apport de l'α cétoglutarate d'Ornithine dans les intolérances au PAS I.V.

Président : M. BARIETY, Professeur


Digitized by the Internet Archive
in 2026
UNIV
LEIDEN
BIBL.
https://archive.org/details/IA41544305_0027

1/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T), Aubin (A.); Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.) Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.); Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur-Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.) Piédelièvre (R.), Quenu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.)

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON

2è ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a - Professeurs titulaires : MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie Médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.M)
Pathologie exotique	N ...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N ...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

MM.

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..... CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique ..... CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée ..... LAMOTTE (M.)

b - Professeurs à titre personnel :

Anatomie ..... CABROL
Anatomie pathologique ..... NEZELOF (Ch.)
Bactériologie ..... BARBIER (P.)
Biochimie médicale ..... DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Histologie ..... COUJARD (R.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie ..... DEJOURS (P.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / ROUCAYROL / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

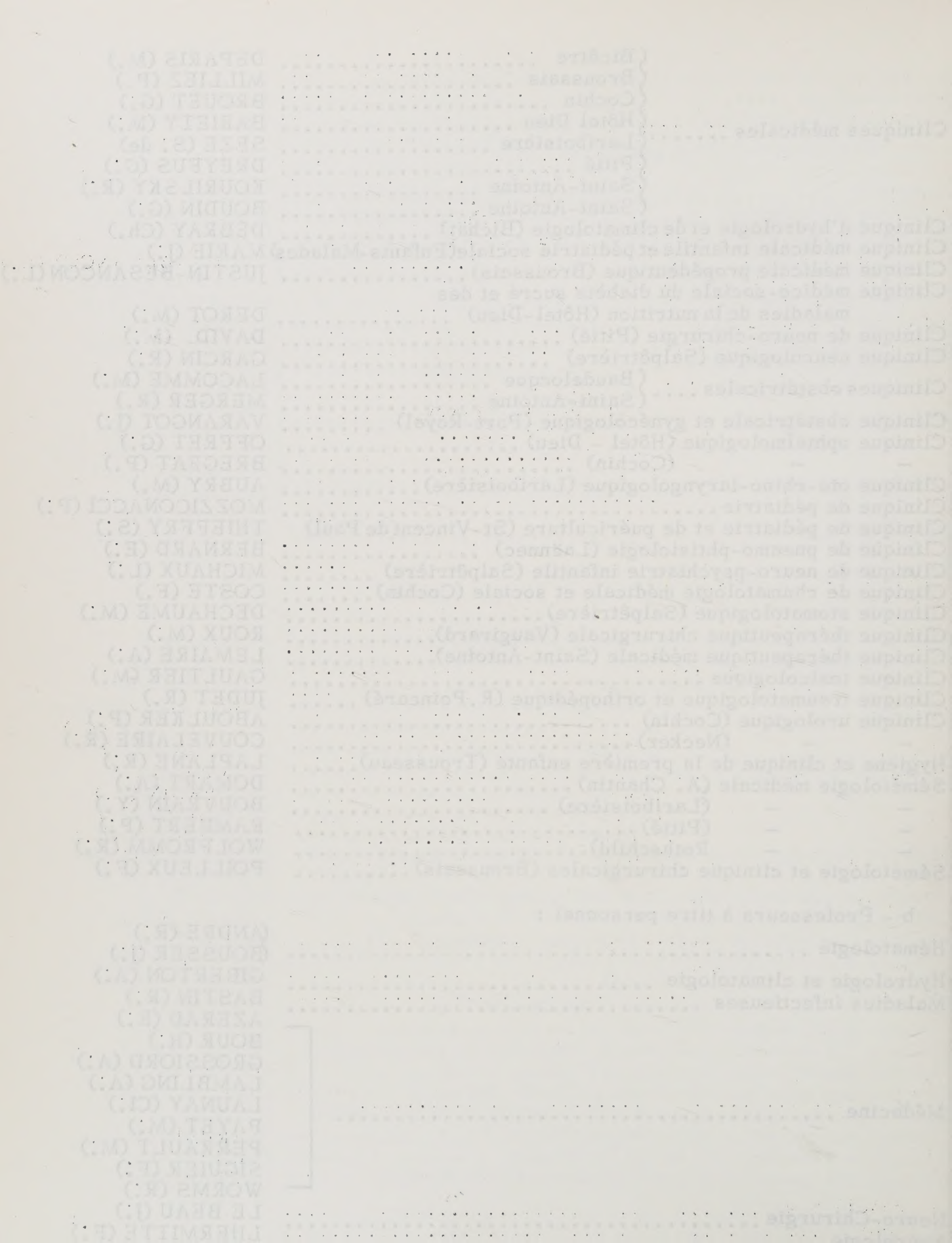
a - Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
— — (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales ... Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.L.)
— ..... N ...
Cochin ..... LEGER (L.)
Hôtel Dieu ..... PATEL (J.)
Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
Salpêtrière ..... SICARD (A.)
Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) MERLE d'AUBIGNE (R.)
— — — — (Foch) PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
— Broussais	MILLIEZ (P.)
— Cochin	BROUET (G.)
— Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
— Lariboisière	SEZE (S. de)
— Pitié	DREYFUS (G.)
— Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
— Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
— Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel - Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent de Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfante (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b - Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRE (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F.) WORMS (R.)
Neuro-Chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)



Neuro-Psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	Pr. s. ch.	HAUDUROY (P.)
Pathologie chirurgicale	Pr. s. ch.	RUDLER (J.)

IV - PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.) LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D.) Dr. SCHILLER (J.)

A MES PARENTS

avec toute mon affection

A MES FRERES

A TOUTE LA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur et Madame LIONNAIT

avec toute ma reconnaissance et
mon amitié.

A Monsieur le Professeur BARIETY

Professeur de Pneumophtisiologie à la

Faculté de Médecine de Paris.

qui m'a fait le grand honneur d'être le Président de ma Thèse.

En témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pierre TOURNANT

avec mes remerciements et l'expression de ma gratitude pour la confiance qu'il m'a accordée .

Mes sentiments respectueux.

THESE DE MONSIEUR OULEBSIR

Apport de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine dans les intolérances au PAS I.V

TRODUCTION

La tuberculose fait actuellement dans le monde plus de trois millions de victimes.
En 1963, en France (selon le Comité de Défense contre la tuberculose) le taux de mortalité pour 100.000 habitants était de 18,2%. La chimiothérapie de la tuberculose commencée en 1944 par l'introduction de la Streptomycine et du PAS, suivie plus tard par l'Isoniazide en 1952, la Cyclosérine en 1955, la Viomycine en 1956, l'Ethionamide en 1960, a complètement transformé le traitement de la tuberculose en élargissant les indications chirurgicales d'exérèse. La collapsothérapie médicale devient, de ce fait, exceptionnelle.

L'existence de tuberculeux chroniques, excréteurs de bacilles, maintenus plus longtemps en vie qu'antérieurement, augmente les chances de transmission interhumaine, s'ils ne sont pas dépistés et suivis correctement.

La chimiothérapie n'a pas résolu tous les problèmes. En effet, tous les antituberculeux connus actuellement sont seulement des tuberculostatiques et c'est à l'organisme que revient le rôle d'éliminer ou de tuer les bacilles en phase de repos. Par ailleurs, la longueur du traitement l'indiscipline des malades, l'apparition de résistances primaires ou secondaires posent encore des problèmes délicats.

L'intolérance à certains tuberculostatiques est une des causes principales de l'indiscipline des malades. Pour cette raison, il convient d'administrer un médicament susceptible de combattre efficacement les désagréments d'un traitement long qui demande patience.

Nous verrons plus loin que l'alpha cetoglutarate d'Ornithine (*), fourni par les Laboratoires Jacques LOGEAIS, a été expérimenté avec succès dans le Service de Pneumo-Phtisiologie des Hôpitaux de Compiègne dont le Médecin Chef est le Docteur P. TOURNANT.

Nous savons que certains services en France ont plus ou moins abandonné le PAS. En ce qui concerne celui du Docteur TOURNANT, le

.../...

* Spécialisé sous le nom "Ornicetil".

PAS I.V. est utilisé systématiquement et ceci pour différentes raisons :

- Il oblige le malade à une cure de repos complet pendant 2h30 tous les matins.

- Il retarde l'apparition de souches de BK résistants aux centres antibiotiques d'où l'intérêt de l'association.

- L'association PAS - INH permet une concentration plus forte en INH dans le sérum sanguin qu'avec l'INH seul. Il se produit une compétition dans l'acétilation et la quantité d'INH active dans le sang est plus élevé.

- Le PAS en perfusion I.V possède une action puissante et équivalente à celle des antituberculeux majeurs.

Les incidents de PAS sont fréquemment enregistrés dans le service et nous verrons plus loin, par de nombreuses observations, que l'utilisation extemporanée de l'alpha cétoglutarate d'Ornithine 5 g dans les perfusions de PAS a été bénéfique pour les malades présentant une manifestation d'intolérance.

Avant d'aborder les observations, nous allons rappeler les propriétés du PAS puis étudier les propriétés de l'alpha cétoglutarate d'Ornithine et les conditions d'expérimentation du produit.

P.A.S. (1)

(Acide para-aminosalicylique)

Découverte

C'est un produit qui a dormi pendant bien longtemps dans les tiroirs des chimistes.

Synthétisé en 1912, ses propriétés antibiotiques ont été reconnues par hasard et bien longtemps après.

En 1940, BERHEIM remarque qu'il y a augmentation de l'absorption d'Oz par des cultures de BK lorsqu'on ajoute à ces cultures de l'acide

benzoïque ou de l'acide salicylique.

C'est l'effet salicylique.

En 1946, LEHMAN (Suède), par analogie avec la théorie de WOODS, propose d'attaquer le BK par un produit voisin, mais différent, de l'acide salicylique et inhiber les cultures de BK.

Le PAS est vérifié in vivo sur la souris chez laquelle il améliore la tuberculose provoquée.

En 1947, PARAF et son Ecole l'utilisent avec succès.

Propriétés.

Le PAS se présente sous une forme banale :

produit blanc, cristallisé, soluble dans l'eau mais dont les sels sont infiniment plus solubles que lui (sels de Na et de calcium).

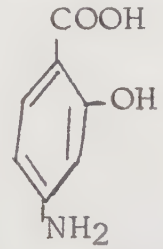
Sa saveur est douceâtre, peu agréable.

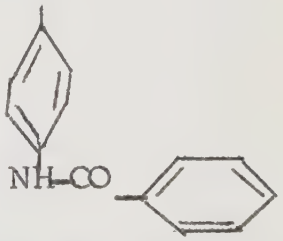
Il se décarboxyle facilement et donne un reste méta-aminophénol assez toxique.

On stabilise les solutions de PAS qui ont tendance à recolorer en jaune brunâtre et à donner des polymères de structure quinonique en leur ajoutant des substances réductrices.

Si on modifie la structure de la molécule (en ortho ou en méta) on supprime l'activité anti-tuberculeuse.

Si on remplace par autre chose également.

PAS 

BPAS 

Un seul dérivé est aussi actif, c'est le B.P.A.S (Acide parabenzamido-salicylique) où l'amine primaire est bloquée par l'acide benzoïque. Il est intéressant, en particulier chez les enfants où il est prescrit par voie rectale.

.../...

Activité antibiotique

Le PAS possède une électivité d'action très étroite : il n'agit que sur le BK. Son activité est beaucoup plus faible que celle de l'INH ou de la Streptomycine.

- In vitro : Sur les cultures, il est bactériostatique seulement et cet effet est tardif; il faut plusieurs jours pour qu'il se manifeste.

- In vivo : Sur les souris, le cobaye.

Le PAS atténue les effets de la tuberculose. Les animaux font quand même une tuberculose.

Les lésions sont moins intenses, la survie plus prolongée et les animaux meurent tout de même. On n'observe jamais de stérilisation totale des foyers infectés.
Le PAS est un tuberculostatique.

En dehors de son action anti-tuberculeuse, le PAS déploie aussi certaines actions pharmacologiques : antithermique, anti-sécrétoire.

Mécanisme d'action

Les théories de BERHEIM et LIBERMAN s'effondrent.
Le PAS augmente aussi la consommation d'Oz du BK. Il n'entrave donc pas "l'effet salicylique". Ce n'est donc pas par cet effet qu'il agit.

Par contre, le PAS a comme antagoniste le PAB comme les sulfamides.

Mais on ne sait rien sinon que l'hypothèse de départ n'est pas vérifiée.

Métabolisme

1 - Résorption : bonne par voie buccale.
maximum et immédiate par voie veineuse.
on préfère cette voie parce que :

- après absorption per os, le taux sanguin atteint son maximum en 2 h. mais il redevient nul au bout de 6 h. La durée d'action ne dépasse donc pas cette limite.

- Administré en perfusion, le PAS se maintient au même taux sanguin, curieusement pendant 24 h. C'est là toute l'explication du traitement sous forme de perfusion quotidienne.

- Chez l'enfant, on obtient, avec une prise buccale, une concentration qui équivaut à la concentration obtenue par perfusion chez l'adulte.

2 - Diffusion :

Elle est rapide mais non totale. Il ne traverse pas la barrière méningée dans le cas de méninges saines; il les traverse un peu mieux si elles sont altérées mais on ne compte pas traiter une méningite tuberculeuse avec du PAS.

3 - Elimination :

Après administration, le PAS est éliminé rapidement (ce qui oblige à des perfusions tous les jours). C'est le rein qui se charge d'en débarrasser l'organisme.

Dans l'urine, on retrouve :

du PAS sous forme libre.

le reste sous forme conjuguée (acide acétique : acétyl PAS - glycocolle : glycyl PAS).

On a remarqué que la formation de l'acétyl PAS et de glycyl PAS n'était pas identique suivant la dose de charge donnée :

Après une dose unique élevée, on obtient plus de glycyl PAS que d'acétyl PAS.

Il vaut mieux donner une dose unique et massive car le glycyl PAS est plus actif que l'acétyl PAS.

La formation de ces deux sous-produits s'effectue dans tous les tissus sauf dans les muscles. Il se produit donc un blocage général.

Nous voyons donc que les conséquences du métabolisme permettent d'établir les conclusions d'ordre thérapeutique : une perfusion de 15 g à la fois (solution de 500 ml à 3 %).

.../...

Administration :

- Chez les enfants, on préfère le BPAS sous forme de sel de Ca la tolérance digestive étant meilleure.

  Comme on l'a vu dans le chapitre de la résorption, une prise buccale équivaut à la perfusion chez l'adulte.

- Chez l'adulte : perfusion I.V. seulement car la durée d'action est de 24 h. alors que par voie buccale elle n'est que de 6 h/.

Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux.

Incidents et accidents :

Le PAS est moins toxique que l'INH. Il est inscrit au tableau C alors que l'INH est au tableau A.

Les incidents sont fréquents mais généralement peu graves, dominés par :

- des troubles gastro-intestinaux variés : nausées, vomissements, douleurs abdominales, gastralgies, anorexie, météorisme.
- des manifestations allergiques : fièvre, urticaire, éruption, arthralgies, etc ... parfois, après perfusion I.V., chocs anaphylactiques très rares.
- Autres phénomènes exceptionnels : Hypoprothrombinémie, hypokaliémie (perfusions de PAS sodique) ou hyperkaliémie (perfusions PAS protéique en insuffisance rénale), hypothyroïdie avec hypertrophie thyroïdienne, glycosurie.

Conclusion :

Le PAS retarde l'apparition des souches de BK résistants aux autres antibiotiques, d'où l'intérêt de l'associer à l'INH ou à l'Ethionamide. Il permet de traiter sans perfusion les enfants.

.../...

Lorsqu'on associe le PAS et l'INH, la concentration dans le sérum sanguin en INH est plus forte qu'avec l'INH seul.

Il se produit une compétition dans l'acétilation et la quantité d'INH active dans le sang est plus élevée. C'est là tout l'intérêt de l'association.

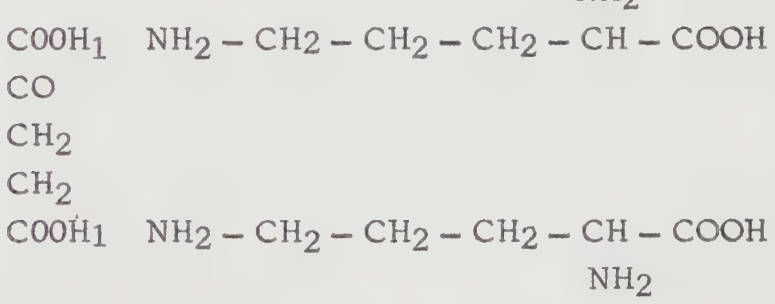
Par ailleurs, le PAS est considéré comme tuberculostatique d'accompagnement des antituberculeux majeurs. Cependant, en perfusion I.V., son action est puissante et équivalente à celle des antituberculeux majeurs.

-:-:-

L'Alpha Cetoglutarate d'Ornithine.

I - Formule et présentation.

L'alpha cetoglutarate de l(+) Ornithine est le sel cristallisé de poids moléculaire 410,4 résultant de la salification des deux groupements de l'acide alpha cetoglutarique par deux molécules de l(+) Ornithine dont la formule développée est donnée ci-après :



Il est présenté sous forme de poudre lyophilisée répondant à la formule ci-dessous : alpha cétoglutarate de l(+) Ornithine (5 g par perfusion - 2 g I.M. et I.V. accompagné d'une ampoule de solvant eau distillée 10 ml).

II - Etude pharmacologique de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine.

L'expertise pharmacologique a été réalisée à Paris par le Professeur Agrégé J.R. BOISSIER, expert pharmacologue et toxicologue.

Le tableau synoptique de la figure 1 donne les résultats expérimentaux des essais de protection par le chlorhydrate d'Ornithine, l'alpha cetoglutarate d'Ornithine et l'alpha cetoglutarate de sodium contre l'intoxication expérimentale de la souris par le chlorure d'ammonium, ce sel étant utilisé pour éviter l'action energophore de l'ion acétate (voie intra-péritonéale).

La posologie de l'Alpha cetoglutarate d'Ornithine a été exprimée en Ornithine soit 0,5 mol. d'Alpha cetoglutarate d'Ornithine pour 2 mol. de $ClNH_4$.

DOSES		% mortalité					
n mol/Kg	$ClNH_4$		HCl Ornithine 1 mol/2 mol $ClNH_4$	Nbre animaux	cetoglut. d'Ornithine 1mol/2mol $ClNH_4$	Nbre animaux	cetoglut. de Na 500 mg/Kg
4,9	798 mg/Kg	DL 99%	10 %	20	0 %	20	100 % (20)
5,7	840 mg/Kg		50 %	20	0 %	20	
6,59	882 mg/Kg		60 %	20	15 %	20	
7,37	923 mg/Kg		75 %	20	15 %	20	
9	1014 mg/Kg		100 %	20	70 %	20	
0,9	1118 mg/Kg				85 %	20	

Le traitement satistique de ces résultats montre que la dose léthale 50 % du $ClNH_4$ passe de 550 mg/kg chez les témoins à 840 mg/kg en présence de chlorydrate d'Ornithine et à 1010 mg/kg en présence d'alpha cétoglutarate d'Ornithine.

A la dose de 798 mg/kg de chlorure d'ammonium, la protection apportée par 500 mg d'alpha cétoglutarate de sodium, soit la quantité d'acide alpha cétoglutarique présent dans la même dose d'alpha cétoglutarate d'Ornithine, a été nulle.

III - Etude toxicologique de l'alpha cétoglutarate d'Ornithine

L'expérimentation toxicologique a été réalisée par le Professeur BOISSIER de Paris.

La toxicité du médicament administré par voie buccale est pratiquement nulle et la toxicité par voie intrapéritonéale déterminée chez le rat, la souris et le cobaye est très faible.
La dose léthale 50 % par voie I.V. chez la souris est de 4,24 g/Kg.
La dose minimum mortelle en perfusion continue chez le cobaye est de 1471 mg/Kg.
L'administration de doses massives prolongées et répétées chez le rat et chez le chien n'a entraîné aucune modification du comportement des animaux. Ce traitement n'a eu aucune répercussion sur leur état hématologique et n'a provoqué aucune modification fonctionnelle ou organique des principaux organes.

L'alpha cetoglutarate d'Ornithine n'a exercé aucune action sur la pression artérielle (chien anesthésié) ni sur la respiration (lapin non endormi méthode du masque).

IV - Etude clinique de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine

L'étude clinique a été réalisée simultanément à Paris, Marseille, Bordeaux et Lyon par Messieurs les Professeurs Conte, Sarles, Traissac et Vachon. (2)

L'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g, permettant des posologies élevées destinées à l'administration par perfusion I.V., a été utilisé pour le traitement de pré-comas ou de comas hépatiques.

La durée du traitement a été en moyenne d'une semaine. La dose quotidienne injectée a varié entre 5 et 35 g par 24 h. avec une posologie moyenne comprise entre 10 et 20 g.

La plupart des 81 malades étudiés étaient porteurs de cirrhoses éthyliques. Dix d'entre eux avaient subi une anastomose porto-cave. Cinq hépatites virales graves ont été également soumises au traitement, dont l'une survenant chez un cirrhotique.
Le tableau de la figure 2 donne les résultats d'ensemble selon les expérimentateurs.

Figure 2 - Troubles neurologiques.

Expérimentateurs	Nbre malades	Amélioration	Aggravation
TRAISSAC	21	15	6
SARLES	32	20	12
CONTE	11	9	2
VACHON	17	12	5

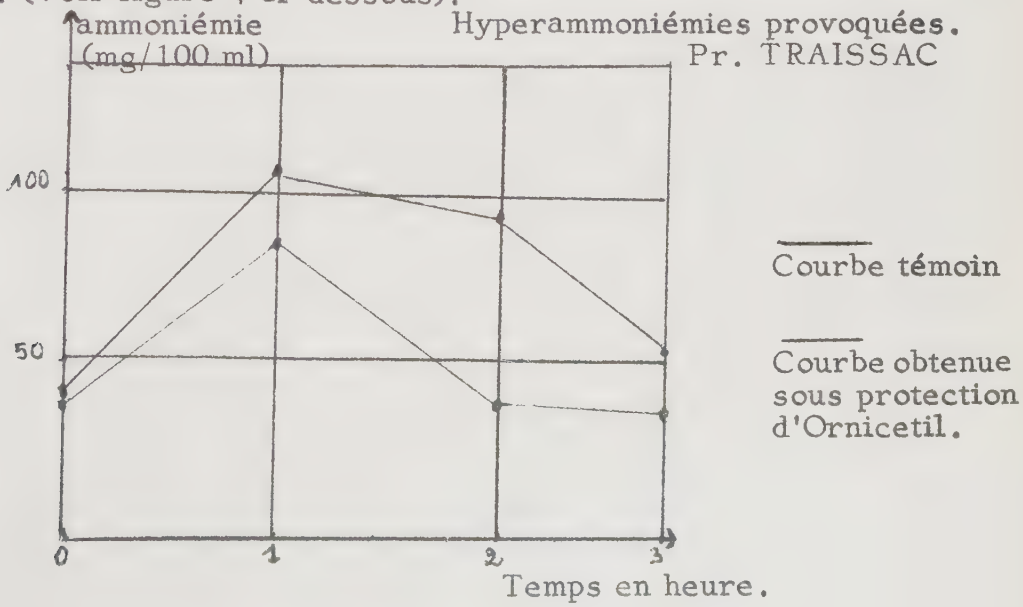
Le tableau de la figure 3 montre les résultats globaux des dosages d'ammoniémie avant et en cours de traitement chez la plupart des malades.

Figure 3 - Hyperammoniémie

Expérimentateurs	Nbre malades	Bons	Résult. discut.	Nuls	Remarque
TRAISSAC	21	10	5	6	Technicon
SARLES	32	31	0	1	Conway
CONTE	11	7	2	2	Conway
VACHON	9	6	1	2	Glutaminorachie

Dans le service du Professeur TRAISSAC, 9 malades cirrhotiques ont subi une épreuve d'hyperammoniémie provoquée par ingestion de 5 g d'acétate d'ammonium. L'ammoniémie était dosée au technicon 1/2 h, 1 h, 2 h et 3 h après l'ingestion. La même épreuve était répétée au cours d'une perfusion de 20 g d'alpha cétoglutarate d'Ornithine après un délai de 3 jours pour éviter une répercussion de l'ingestion d'ammoniaque lors de la première épreuve sur les résultats de la seconde.

Dans ces conditions la flèche d'hyperammoniémie a été considérablement atténuée et la durée raccourcie tandis que les manifestations cliniques survenant en cours d'épreuve étaient considérablement minimisées. (Voir figure 4 ci-dessous).



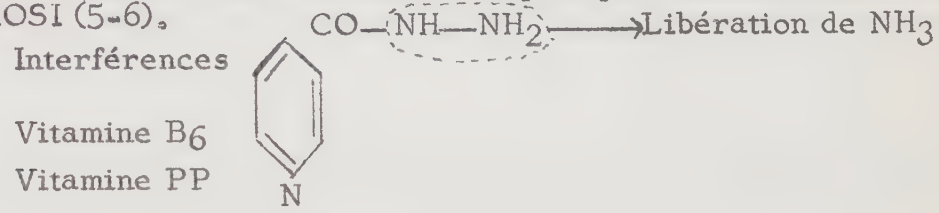
V - Conclusion.

Dans l'ensemble, l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g employé en perfusions I.V. est apparu aux expérimentateurs comme un produit parfaitement toléré dont l'activité semble certaine dans au moins les 2/3 des comas hépatiques. Lorsqu'elle se manifeste, cette activité est plus précoce et plus rapide qu'avec l'arginine.

L'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g a, par ailleurs, semblé efficace dans certains cas où l'on pouvait incriminer une défaillance cellulaire hépatique prédominante, en particulier sur 4 cas de formes comateuses d'hépatites virales traitées dans le Service du Professeur SARLES. Deux sujets sont décédés au 2è et 4è jour mais les 2 autres ont été guéri et sont sortis du coma respectivement en 10 h et 24 h.

VI - S'inspirant des travaux précédents, les Drs. GUILLERMAND et BOUTEILLER ont utilisé l'alpha cetoglutarate d'Ornithine dans l'Isoniazidothérapie I.V. intensive. Le rôle de l'intoxication ammoniacale dans la génèse des accidents de l'Isoniazidothérapie intensive a été évoqué dès 1951 par les auteurs italiens (Garattini) (4). (3)

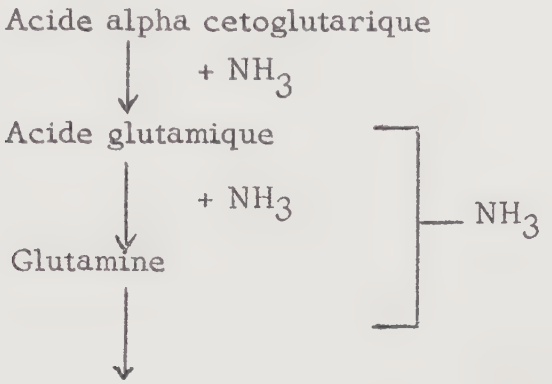
De nombreux autres travaux expérimentaux ont été poursuivi notamment à l'Institut de Biochimie de Naples par PORCELLATI et PREZIOSI (5-6).



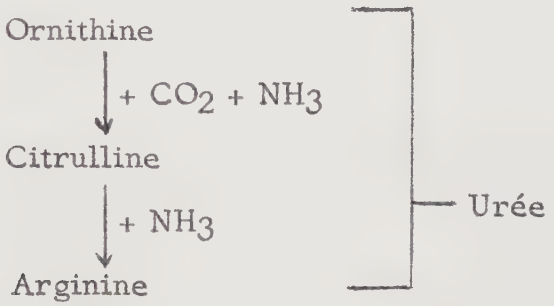
Structure et catabolisme de l'Isoniazide.

Nous voyons sur le schéma du catabolisme de l'Isoniazide qu'il y a libération d'ammoniaque d'où l'idée de fixer ces molécules. sieurs acides aminés, dont l'acide alpha cetoglutarique et l'Ornithine, ont été proposés pour fixer les molécules d'ammoniaque.

La figure 5 montre le cycle de l'acide glutamique.



La figure 6 montre le cycle de l'urée de Krebs-Enseleit.



On constate aisément que l'association des 2 corps en alpha cetoglutarate d'Ornithine présente un intérêt encore plus grand dans la détoxication ammoniacale.

L'étude du médicament dans l'isoniazidothérapie I.V intensive était réalisé sur 20 traitements colligés en un an; les Auteurs concluaient ainsi : "L'alpha cetoglutarate d'Ornithine accroît incontestablement la sécurité du traitement d'attaque incomparable que représente l'Isoniazidothérapie I.V. intensive."

C'est ce travail intéressant qui nous a suggéré l'idée d'expérimenter l'alpha cetoglutarate d'Ornithine dans les manifestations d'intolérance au PAS I.V.

ESSAIS CLINIQUES DE L'ALPHA CETOGLUTARATE

dans les intolérances au PAS I.V.

Conditions des essais.

1 - Choix des malades : Il s'agit de 8 femmes et de 32 hommes ayant présenté une intolérance au PAS I.V. L'âge varie de 15 à 68 ans.

2 - Affections dont ces malades sont atteints:

Il s'agit dans tous les cas de tuberculose pulmonaire ancienne ou récente confirmée par la biologie. Quelques malades sont suspectés sur des signes radiologiques et cliniques, la recherche de BK étant négative malgré des examens réitérés.

Certains de ces malades présentent un éthylisme confirmé sans cirrhose ni ascite.

3 - Traitement général quotidien :

Des malades sont soumis au traitement classique à savoir : Streptomycine I.M (1g), INH par voie buccale (10 mg/Kg) et PAS sodique par voie I.V; vitamines B_6 et Nicobion.

Les tuberculostatiques sont adaptés par la suite selon l'antibiogramme.

4 - Durée des perfusions de PAS et forme :

Le PAS est présenté en flacons de 500 ml à 3% de PAS sodique et la durée de passage est de 2 h 30.

5 - Symptômes d'intolérance dûs aux perfusions de PAS.

Il s'agit :

a - d'incidents mineurs à type de céphalées, vertiges, oppressions thoraciques, étouffements, météorismes, douleurs abdominales vagues et modérées, insomnies réactions allergiques (urticaire plus fièvre, urticaire isolé, prurit, vomissements, arthralgie.

b - d'incidents majeurs : anorexie totale, gastralgies, douleurs abdominales importantes.

6 - Mode d'administration de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine et posologie

a - La poudre lyophilisée est diluéedans de l'eau bidistillée puis introduite dans le flacon de perfusion.

b - Posologie :

Dans la plupart des cas, on utilise un flacon de 5 g d'Ornicetil par jour :

- 6 observations ont reçu d'abord 2 g puis 5 g d'alpha cetoglutarate d'Ornithine.

-34 observations ont reçu chacune 5 g par jour.

c - Durée du traitement :

Elle varie d'une semaine à plus de deux mois de traitement.

7 - Tolérance :

Dans tous les cas la tolérance a été parfaite, aucune réaction locale n'a été remarquée au point de perfusion.

8 - Résultats :

Toute médication susceptible de fausser les résultats a été éliminée. Nous avons apprécié l'amélioration de la tolérance au PAS sur la disparition ou l'atténuation de troubles cliniques qui existaient, les conditions de traitement restant pratiquement constantes.

Certains malades particulièrement difficiles et indisciplinés ont été avertis de l'adjonction d'un produit dans les perfusions de PAS

.../...

qui leur permettrait de mieux les tolérer. Cette attitude est imposée par le fait que cesmalades refusaient catégoriquement les perfusions à cause des incidents plus ou moins sérieux engendrés par le PAS.

Mais pour que les observations soient objectives, ce qui est indispensable, le malade est tenu dans l'ignorance complète pour la suite du traitement : à la disparition des symptômes, nous retirons le produit et dès qu'il y a rechute nous le reprenons, le malade étant toujours dans l'ignorance.

Par ailleurs, pour éviter toute intrusion psychique, nous n'interrogeons pas les malades traités par l'alpha cetoglutarate ... Quand ils ont des troubles, les malades appellent d'eux-mêmes.

Nous effectuons des contrôles radiologiques fréquents dans le but de déceler une diminution éventuelle de l'efficacité des antituberculeux par le produit expérimenté.

L'administration de l'alpha cetoglutarate n'est jamais faite d'emblée sur des malades ne présentant aucune intolérance au PAS. Cela n'aurait, en effet,aucune valeur puisque de nombreux malades supportaient parfaitement les perfusions de PAS pendant plusieurs mois.

Les résultats sont classés de 3 points de vue différents :

1 - Selon la qualité des résultats :

- très bons : disparition rapide des symptômes
- bons : amélioration puis disparition des troubles.
- assez bons : disparition de certains signes et amélioration des autres.
- nuls : amélioration insuffisante.

2 - Selon l'administration du produit : perfusions continues ou intermittentes de l'alpha cetoglutarate.

3 - Selon la dose de début : 2 g ou 5 g.

.../...

Observation n° 1

Mr. G... Jules - 53 ans.

Entré le 15.12.65 - Sorti le 6.6.66

Ethylique +++

Diagnostic :

Pleurésie tuberculeuse avec culture de BK positif .

Etait entré dans le service pour toux, expectoration, anorexie, sueurs nocturnes, dyspnée, douleurs à la base droite avec silence à l'auscultation et matité à la percussion.

Cuti +++ à l'entrée.

Traitement :

Streptomycine I.M. 1 g, PAS I.V, INH 550 mg par voie buccale.

Ce traitement est bien supporté jusqu'à la 29 è perfusion où le malade se plaint de nausées, douleurs abdominales à type de coliques, céphalés. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du PAS. Quelques jours après, on reprend les perfusions. Le malade se plaint de nouveau de douleurs erratiques.

Arrêt de tout traitement pendant dix jours. Les symptômes disparaissent.

Reprise du traitement PAS, INH, Streptomycine.

Le malade accuse des troubles digestifs et un prurit généralisé mais discret.

On maintient le traitement tant bien que mal avec, de temps à autre, un refus catégorique des perfusions.

On associe au PAS l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g et pendant 8 jours aucune intolérance n'a été signalée. Le malade est convoqué au sanatorium à cette date.

Observation n° 2

Mr. M ... Eugène - 57 ans. Porcher.

Poids 76,400 Kgs.

Entré le 4.4.66 -

Diagnostic :

Abcès froid thoracique gauche survenant après tuberculose pulmonaire gauche traitée par pneumothorax en 1930.

A la radio, on voit des séquelles pleurales gauches importantes et calcifications parenchymateuses.
La recherche de BK est positive à la culture.

VS : 24 à la 1ère heure - 55 à la 2è heure.

Traitement triple :

Streptomycine 1 g, PAS I.V., INH 700 mg par voie buccale.

Il demeure un mois dans le service puis sort à sa demande pour continuer le traitement à domicile.

Après plusieurs semaines de traitement, un urticaire généralisé avec prurit est apparu.

On associe l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g pendant 8 Jours.
L'amélioration n'a été que modérée (atténuation de l'urticaire et du prurit) alors qu'un antihistaminique employé à fortes doses à fait régresser les symptômes rapidement.

Observation n° 3

Mr. F ... 25 ans - Dessinateur.

Entré le 7.10.66 - Poids 51 Kg,500

VS : 50/89 -

Cuti + BK : homogénéisation positive à l'expectoration.

La radio montre un infiltrat excavé du sommet gauche

Antécédents : RAS

Histoire de la maladie :

Dépistage systématique en médecine du travail .
A l'entrée, l'état général est bon.

Traitement :

Streptomycine 1 g - PAS I.V. - INH par voie buccale 550 mg.

Dès le début des perfusions sont apparus :

insomnies, vertiges et nausées.

On ajoute de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g quelques temps plus tard et une amélioration notable a été constatée : les nausées disparaissent, les vertiges et le sommeil s'améliorent puis tout rentre dans l'ordre.

On interrompt le traitement après une durée de 15 jours où nous n'avons pas observé de récidive, le malade quittant le service pour le sanatorium.

Observation n° 4

Mr. D ... V ... Ngoc - 28 ans

Poids : 50 Kgs.

Entré le 5.7.66 - Sorti le 10.8.66 contre avis médical.

Recherche de BK dans les crachats positive.

VS : 39/67 Cuti +++

La radio montre, à gauche, hypertrophie ganglionnaire polyciclique interbronchique et à droite hypertrophie ganglionnaire moins accentuée qu'à gauche.

Antécédents : RAS.

Histoire de la maladie :

Il y a un an et demi environ, apparition successive d'adénopathies cervicales, médiastinale et crurale droite.
Le BK est retrouvé à l'examen direct du liquide ganglionnaire.

Diagnostic :

Tuberculose ganglionnaire multifocale.

Traitement triple :

Streptomycine 1 g - PAS I.V. - INH 600 mg.

A la 14è perfusion, apparition de nausées, vomissements, douleurs épigastriques, vertiges, anorexie.

On ajoute alors l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g et dès le deuxième jour les troubles digestifs disparaissent mais persistance modérée des vertiges.

On augmente alors le produit de 2 g ce qui porte la dose à 7 g.
Les vertiges sont alors améliorés mais ne disparaissent pas totalement.

Au 13è jour du traitement, le malade quitte le service contre avis médical.

.../...

Observation n° 5

Mr. D ... Albert - 47 ans. Manoeuvre.

Ethylique +++

Entré le 20.4.66. Poids 44,500 Kg. à l'entrée, 52,5 Kg à la sortie.

BK : Positif ++ à l'examen direct de l'expectoration.

VS : 98/119

Diagnostic :

Tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale prédominante au sommet droit accompagnée d'une polynévrite éthylique.

Antécédents : Ethylisme chronique.

Histoire de la maladie :

Depuis Décembre 1965, asthénie, toux, expectoration muco-purulente.

Depuis fin Mars 1966, chutes fréquentes avec sensation de genoux qui se dérobent.

A l'entrée, il se présente dans un état général médiocre avec asthénie, anorexie, amaigrissement important, toux grasse et expectoration muco-purulente difficile.

La fièvre est à 39 °

Traitement triple :

Streptomycine 1 g - PAS I.V - INH 450 mg par voie buccale.

Ce traitement est bien supporté pendant plusieurs mois puis des troubles digestifs sont apparus rapidement jugulés par l'association de l'alpha cetoglutarate dans les perfusions de PAS.

Au 17 è jour de traitement, date à laquelle le malade quitte le service pour le sanatorium, il n'y a pas eu de récidive.

/...

Observation n° 6

Mr. A ... - 54 ans

Ethylique chronique +++

Poids 46 Kg pour une taille de 1,65 m.

Entré le 26.5.66

Diagnostic :

Tuberculose ulcéro-caséeuse ancienne.

Culture de BK positive.

VS : 84/120

Antécédents :

En 1945, tuberculose pulmonaire.
En 1950, trouble de la parole.

Il a été hospitalisé à plusieurs reprises dans le service en 1962, 1963, 1965 et 1966.

A la dernière hospitalisation, le malade est ininterrogeable avec des troubles psychiques, troubles de la parole et cachexie.

Traitement :

Au traitement de réanimation on associe le traitement spécifique triple: Streptomycine 1 g, PAS, INH 550 mg.

A la 24è perfusion, le malade se plaint de troubles digestifs à type de nausées, douleurs épigastriques et abdominales.

On administre l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g et les troubles s'améliorent puis disparaissent dès le 2è jour.

Après 10 jours de traitement, on arrête les perfusions les veines étant impossibles à cathétériser.

Quelques jours plus tard, le malade quitte le service contre avis médical.

.../...

Observation n° 7

Mr. H ... - 55 ans.

Ethylique ++

Entré le 3 Mars 1966. Poids 62,600 Kg à l'entrée, 74,800 à la sortie.

Diagnostic :

Tuberculose pulmonaire étendue grave et ancienne.

Les 3 examens directs de BK sont positifs.

Histoire de la maladie :

1951 : Tuberculose pulmonaire du sommet gauche découverte après hémoptysie traitée par Streptomycine, PAS et pneumothorax.

Surveillance radiologique régulière.

Rien n'a été signalé jusqu'en Février 1966 ou la radio montre des lésions étendues au poumon droit.

A l'entrée, amaigrissement, asthénie, toux, expectoration purulente; dyspnée, anorexie, fièvre à 38°4.

Traitement triple :

Streptomycine, PAS, INH 600 mg bien supportés jusqu'à la 19è perfusion où le malade présente quelques éléments érythémateux et un prurit. On a associé alors un antihistaminique qui a amélioré les signes précédents sans faire disparaître le prurit.

A la 49è perfusion, un clocher thermique à 38°9, nausées et douleurs épigastriques.

On arrête le PAS et dès le lendemain les symptômes disparaissent.

Reprise du PAS plus tard et dès le 2è jour, les troubles digestifs se manifestent de nouveau.

On administre de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g et tout rentre dans l'ordre pendant 22 jours.

Les perfusions de PAS sont abandonnées devant la difficulté de trouver des veines.

.../...

Observation n° 8

Mme G ... Marie-Louise - 46 ans.

Entrée le 9.4.66 - Sortie le 25.10.66

BK ++ à l'examen direct de l'expectoration.

Diagnostic :

Tuberculose ulcéro-caséeuse multi excavée prédominante aux deux sommets et infiltration nodulaire de la région périhilaire.

Antécédents : RAS.

Histoire de la maladie :

Depuis Mars 1966, la malade présente asthénie (amaigrissement de 14 Kg en deux mois), anorexie, sueurs , insomnies, nervosisme, température à 38, toux, muguet, troubles digestifs à type de douleurs abdominales, météorisme et nausées.

Entre le 9.4.66 dans le service avec un poids inférieur à 30 Kg (pour une taille de 1,56 m) et hypokaliémie.

Un bilan général motivé par le regard vif basedowien de la malade et par le résultat de deux métabolismes de base augmentés à 42 % a montré que les tests à l'iode 131 étaient en réalité normaux.

Traitement anti-tuberculeux triple : Streptomycine, PAS, INH 300
Correction métabolique.

Dès le début du traitement, l'état de la malade se transforme progressivement et une amélioration spectaculaire a été obtenue.
Les perfusions de PAS sont supportées pendant 5 mois puis les troubles digestifs sont apparus accompagnés de vertiges.

On entreprend le traitement par l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g. Les troubles s'amendent en 48 heures et au 12è jour le produit est arrêté. Il n'y a pas eu de rechute dix jours plus tard quand la malade était convoquée au sanatorium.

.../...

Observation n° 9

Mr. D ... Bernard - 30 ans.

Profession : Ouvrier-Verrier.

Entré le 4.6.66 - Sorti le 24.9.66.

Poids 59 Kg à l'entrée, 63 Kg à la sortie.

BK positif à l'examen direct des crachats.

Diagnostic :

Tuberculose du sommet droit apico-dorsal.

Antécédents : RAS

Plusieurs examens radiologiques de contrôle en médecine du travail n'ont jamais montré d'image pulmonaire suspecte.

Histoire de la maladie :

En Avril 1966, tableau d'entérite avec vertiges, anorexie, sueurs nocturnes.

En Mai 1966, arrêt du travail pour le tableau clinique suivant :

fièvre élevée, frissons, amaigrissement, toux et crachats/

Recherche de BK positive à l'examen direct.

Traitement triple :
Streptomycine, PAS, INH 700.
A la 18 è perfusion, apparition de : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, gastralgies, insomnies.

On administre l'alpha cetoglutarate d'Ornithine dans les perfusions de PAS et on constate une amélioration progressive.

Au 5è jour, tous les troubles disparaissent. On suspend le produit au 14è jour.
Aucun incident n'est apparu après plusieurs semaines d'interruption.
Le malade est sorti du service le 24.10.66

.../...

Observation n° 10

Mr. C ... Giovanni - 60 ans.

Ethylique +++

Entré le 2 Février 1966 - Poids 67 Kg 400 à l'entrée; 71,900 à la sortie.

La culture de BK est positive.

Diagnostic :

Pleurésie droite avec macro-nodules au sommet droit.

Histoire de la maladie :

1965 : Découverte de la Tuberculose pulmonaire. Traitement à l'hôpital pendant 5 mois. Il sort contre avis médical.

Le traitement comportait alors Streptomycine, INH 700 et PAS.

Après une dizaine de perfusions de PAS, des symptômes sont apparus : prurit, érythème, nausées, douleurs épigastriques et céphalées.

Les perfusions sont maintenues avec association d'anti-spasmodiques et d'anti-histaminiques.

Les troubles ont été seulement améliorés si bien que le malade se plaignait constamment.

A la 76è perfusion, le PAS est interrompu et les troubles s'amendent.

Deuxième hospitalisation en 1966.

Traitement triple PAS, Streptomycine, INH.

Dès la quatrième perfusion, des troubles digestifs sont apparus. Le PAS est arrêté une semaine puis on administre du BPAS pendant plusieurs semaines, le malade refusant catégoriquement le PAS en perfusion. (Cela lui permettait, en effet, de se débarasser de son BPAS dans les toilettes puisqu'il a été surpris).

On le décide finalement à reprendre les perfusions associées à l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g. Le malade est prévenu du traitement. Pendant 21 jours, tolérance totale. On arrête l'alpha cetoglutarate d'Ornithine à son insu pendant deux mois. Nouvelle rechute et reprise du produit : tout rentre dans l'ordre rapidement.

Depuis, nous n'avons pas jugé utile d'interrompre le produit chez ce malade âgé, éthylique chronique et en état général médiocre.

RAS depuis plusieurs semaines.

.../...

Observation n° 11

Mr. L ... Philippe - 64 ans. Manoeuvre.

Ethylique chronique.

Poids 47 Kg 100.

Taille 1,65 m.

Hospitalisé dans le service le 3 Mars 1966.

Deux examens directs et deux cultures se sont révélés positifs.

Diagnostic :

Tuberculose excavée bilatérale prédominante à droite chez un éthylique d'hospice.

Antécédents :

Tuberculose du sommet droit en 1958 traitée pendant un an en différents lieux par la Streptomycine, le PAS, l'INH.

Histoire de la maladie :

Vers la mi-Février 1966, hémopthysie à la suite de quintes de toux, température à 38°, amaigrissement important, anorexie, asthénie et dyspnée d'effort.

Traitement :

Streptomycine, PAS, INH 550.

8 jours après le début des perfusions, il est apparu des vertiges et durant 1/2 heure environ ce qui obligeait le malade à rester allongé.

A la 61è perfusion, on ajoute l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g. Dès le 1er jour, le malade ne se plaignait plus de ces vertiges et les 6 perfusions suivantes sont passées sans inconvénient.

Au 7è jour, le malade se plaint de tout et de rien. Ce n'est pas étonnant chez cet éthylique indiscipliné.

On porte alors l'alpha cetoglutarate d'Ornithine à 7 g pendant 4 jours et l'on constate une amélioration très nette.

.../...

Observation n° 11 (Suite)

Devant la difficulté de trouver des veines, les perfusions sont interrompues momentanément.

Quelques jours plus tard, on reprend les perfusions sans alpha cetoglutarate d'Ornithine. Au 10è jour, le malade se plaint de troubles digestifs. Reprise de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g et tout rentre dans l'ordre.

Les perfusions sont arrêtées de nouveau pour les mêmes raisons que précédemment après 11 jours de traitement sans incident.

Observation n° 12

Mr. L ... François - 67 ans.

Ethylique +++

Entré le 1.4.66 - Sorti le 13.9.66 - Poids 64 Kg.

Diagnostic :

Pneumothorax tuberculeux droit.

BK positifs à l'examen direct de l'expectoration.

A l'entrée, toux, dyspnée intense, expectoration abondante et mucopurulente, anorexie, asthénie, amaigrissement, déshydratation, oedème des membres inférieurs.
Température à 39°

Au total, malade en misère physiologique.

Traitement triple :

PAS, Streptomycine, INH 550 associés à un traitement de réanimation pendant 50 jours.

Des troubles tels que céphalées, nausées, douleurs abdominales vagues, oppression thoracique ont été notés pendant et après les perfusions.

On décide alors le traitement par l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5g et les symptômes s'améliorent pour disparaitre. Cependant, le malade est en mauvais état général et les accidents coronariens se répètent.

.../...

Observation n° 12 (Suite)

Vers le 22è jour du traitement, on arrête le produit. En quelques jours, une rechute survient. La reprise de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine améliore les troubles et une semaine plus tard les perfusions sont suspendues faute de veines.

Le malade quitte le service in extremis à la suite d'accidents coronariens réitérés.

Observation n° 13

Mr. L ... Georges - 68 ans -

Entré le 30.3.66 - Sorti le 6.9.66.

Poids 51 Kg 500 à l'entrée - 53 Kg à la sortie.

Cuti ++ VS : 30/55

Diagnostic :

Pleurésie gauche avec densification du segment ventral du lobe supérieur gauche.

A l'entrée, le malade présente dyspnée, point de côté, amaigrissement, fièvre, anorexie, asthénie.

La bronchoscopie, l'aspiration endobronchique, la biopsie pleurale n'ont apporté aucun élément en faveur d'une néoplasie.

La possibilité d'une pleurésie virale a été invoquée, cependant les réactions sérologiques (réaction de déviation du complément aux différents virus : ornithose, psittacose, adéno-virus, grippe), sont toutes restées négatives.

Il demeurait donc l'étiologie bacillaire qui semblait vraisemblable, sans preuve néanmoins étant donné que les examens du liquide pleural et les examens d'expectoration aussi bien par homogénéisation que par culture (répétée à 4 reprises différentes) se sont révélés négatifs.

Le traitement anti-bacillaire associé a tout de même été mis en oeuvre.

Traitement :

PAS, Streptomycine, INH 550, BPAS pendant 2 mois. Ce dernier est remplacé par le PAS en perfusion I.V.

Dès la première perfusion, apparaissent des vertiges, douleurs abdominales, sensation de gorge bloquée.

Au 3è jour, le malade refuse le PAS.

Observation n° 13 (Suite)

On le lui fait reprendre avec promeese d'ajouter un médicament qui lui permettrait de bien supporter les perfusions.

On administre l'alpha cetoglutarate d'Ornicetil 5 g et au 2è jour, le malade ne se plaint plus. Après 13 jours de traitement, on arrête le produit à l'insu du malade pendant 20 jours date à laquelle nous enregistrons une rechute identique aux symptômes précédents.

La reprise de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine fait tout rentrer dans l'ordre jusqu'à sa sortie du service à la demande de la famille quinze jours plus tard.

Observation n° 14

Mr. L ... René - 61 ans.

Entré le 17.9.65.

Poids 53,800 Kg pour une taille de 1,68 m.

Diagnostic :

Tuberculose nodulo-nébuleuse bilatérale et étendue.

A l'entrée, le malade présente asthénie intense, anorexie, fièvre, amaigrissement très important, pâleur, déshydratation, gros foie.

G.B. : 2.000.000 VS : 95/135

La recherche de BK est fortement positive à l'examen direct des crachats.

Traitement au début :

Streptomycine, BPAS, INH 600 pendant 6 jours.
Le BPAS est abandonné pour nausées, douleurs abdominales.

On administre du PAS I.V. qui est toléré jusqu'à la 17è perfusion où le malade accuse de nouveaux troubles : hémoptysie, nausées, douleurs abdominales, brûlures d'estomac.

On ajoute au PAS de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g et rapidement les troubles disparaissent. Pendant 22 jours, il n'y a pas eu de rechute.

On arrête le traitement pendant plusieurs semaines sans qu'aucune intolérance n'ait été signalée. Les perfusions sont suspendues devant la difficulté de trouver des veines.

Observation n° 15

Mr. N ... Maxime - 35 ans. Couvreur.

Entré le 31.5.66 avec un poids de 79 Kg, sorti le 10.10.66 avec un poids de 82 Kg.

Diagnostic :

Tuberculose pulmonaire. Habitudes : 2 à 3 l. de bière par jour.

Antécédents :

En 1943, congestion pulmonaire à deux reprises.

En 1947, paratyphoïde.

En 1953, deux radios pulmonaires ont montré des lésions fibronodulaires sous-claviculaires droites. Une homogénéisation est restée négative.

Histoire de la maladie :

En 1966, hémoptysie déglutie puis vomie. Température à 39°5 pendant 48 heures, toux ancienne accentuée, discret amaigrissement, douleurs thoraciques . RAS à l'auscultation pulmonaire, foie normal.

Le BK est positif à l'examen direct des crachats.

Traitement triple :

Streptomycine, PAS, INH 700 mg.
Le PAS est bien supporté jusqu'à la 15è perfusion ou sont apparus : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, météorisme et insomnies importantes.

On administre de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g dans les perfusions de PAS qui n'enregistrent qu'une amélioration progressive et ce n'est qu'après une semaine de traitement que les troubles disparaissent complètement.

Le produit est administré ainsi pendant 24 jours sans incident.
Nous n'avons pas constaté de rechute après un mois d'arrêt du traitement.

Observation n° 16

Mr. T ... Jean - 64 ans. Manoeuvre en maçonnerie.

Poids 60 Kg.

Hospitalisé dans le service le 28.2.66.

Diagnostic :

Tuberculose caséo-calcaire du sommet droit avec calcification hiléaire droite.

Recherche de BK et homogénéisation positives en dehors du service. 3 examens directs et trois cultures sont restés négatifs dans le service.

VS : 96/104

Antécédents :

En 1963, tuberculose pulmonaire traitée à domicile pendant 8 mois par PAS, Streptomycine, INH.

En Janvier 1966, épisode grippal avec température à 39, amaigrissement, anorexie, asthénie, dyspnée, toux, expectoration muco-purulente à prédominance matinale.

La radio pulmonaire demandée par son médecin traitant avait révélé des images suspectes.

Le malade est alors hospitalisé.

Traitement :

INH 550, Streptomycine, PAS en perfusion.

Au 5è jour du traitement, 1er épisode avec fièvre à 39°, inflammation de l'articulation du poignet droit qui est rouge, oedématiée, chaude, douloureuse, atteignant la face dorsale de la main et la partie inférieure de l'avant bras.
L'antibiothérapie banale et les corticoïdes font régresser l'inflammation en une semaine.
Les corticoïdes sont poursuivis pendant longtemps à la dose d'entretien puis supprimés.
Quelques jours plus tard, rechute, identique à la symptomatologie précédente.

Reprise alors de la corticothérapie et de l'antibiothérapie banale : amélioration rapide.

On maintient la dose d'entretien des corticoïdes pendant plusieurs semaines puis arrêt.

Au 5è jour de cette interruption, un troisième épisode articulaire avec clocher thermique est enregistré.

Reprise encore du même traitement que précédemment pendant 5 jours et l'inflammation régresse mais ne disparait pas encore.

La corticothérapie est retirée du traitement. On remplace celle-ci par l'alpha cetoglutarate d'Ornithine en perfusion.

L'inflammation articulaire et la fièvre ne réapparaissent pas pendant toute la durée du traitement c'est-à-dire 24 jours.

On arrête le produit pendant 18 jours sans qu'il y ait de récidive articulaire pendant ce laps de temps.

Le malade quitte le service pour le sanatorium à cette date.

Observation n°17

Mr. D ... Maurice - 39 ans. Poids 66,900 Kg.

Tourneur.

Entré le 4.7.66 - Sorti le 13.10.66

Diagnostic :

Suspect de tuberculose devant une densification apicale du sommet droit.

3 examens de crachats sont demeurés négatifs au direct et à la culture.

VS : 9/25

Antécédents :

Petites hémoptysies en Juin 1965 puis à deux reprises en Mai 1966.

A l'examen, le malade tousse un peu mais ne crache pas. Pas de fièvre, pas d'amaigrissement, pas d'asthénie.

Traitement triple :

Streptomycine, PAS, INH 700 Mg.

Dès la 2è perfusion, apparition de; anorexie, ballonnements, embarras gastrique.

On ajoute alors l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g et on constate une amélioration nette des troubles puis leur disparition en quelques jours.

Le produit est poursuivi pendant 13 jours puis arrêté.

Le malade part pour le sanatorium un mois plus tard sans qu'il y ait eu de rechute.

Observation n° 18

Mr. L ... André - 19 ans.

Entré le 4.4.66, poids 78,500 Kg.

Diagnostic :

Tuberculose pulmonaire avec deux tubages positifs.

Antécédents :

En 1963, aphasie brutale pendant 24 heures sans surdité ni cecité verbale.

En 1964, nouvelle crise d'aphasie qui a duré quelques minutes.

A l'entrée, état général bon.

Traitement triple :

PAS, Streptomycine, INH 700; Pendant les 34 premières perfusions de PAS, aucun trouble n'a été signalé.

A partir de la 35è, le malade présentait pendant et après les perfusions des nausées, des douleurs épigastriques et des douleurs abdominales vagues.

A la 42è perfusion, on associe l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g. Dès le 2è jour, les troubles ont disparu et pendant 21 jours aucun signe d'intolérance n'a été constaté.

On suspend le produit et au 4è jour d'arrêt, rechute.

La reprise de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g fait disparaître les troubles dès le 2è jour.

Au 8è jour, le malade quitte le service pour le sanatorium.

Observation n° 19

Mr. C ... Baptiste - 36 ans.

Entré le 27.4.66.

Poids 62,500 Kg.

Diagnostic :

Tuberculose pulmonaire infiltrante et excavée du sommet droit.

A l'entrée, le malade présente : asthénie, toux, expectoration muco-purulente, point de côté droit, fièvre à 39°, amaigrissement, sueurs nocturnes.

La radio pulmonaire montre un infiltrat excavé du sommet droit.

La recherche de BK est positive à l'homogénéisation et à la culture.

Traitement triple :

Streptomycine, PAS, INH 550 bien supportés jusqu'à la 23è perfusion de PAS où le malade accuse : anorexie, douleurs abdominales, nausées après la fin de chaque perfusion et durant 1/2 journée.

A partir de la perfusion suivante, on associe l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g.

Dès le premier jour, une amélioration nette des symptômes est constatée et au 2è jour, il n'y avait plus de troubles.

On arrête le produit au 20è jour.
Dix jours plus tard, le malade quittait le service pour le sanatorium sans qu'il y ait de récidive.

.../...

Observation n° 20

Mr. C ... Gilbert - 24 ans.

Entré le 14.12.65 avec un poids de 52 Kgs pour une taille de 1, 70 m.

Histoire de la maladie :

Quelques temps avant son hospitalisation, le malade a présenté une température à 40° , une violente douleur épigastrique, des nausées puis des vomissements bilieux.

La recherche de BK a montré deux cultures positives du liquide céphalorachidien.

La VS est à 4/14.

Examen à l'entrée : malade sub comateux, couché en chien de fusil avec photophobie, l'amaigrissement est important de même que la déshydratation.

Il existe une raideur de la nuque, un signe de Kernig et des signes vaso-moteurs.

Traitement :

Streptomycine, INH 500 mg, associés à un traitement de réanimation pendant deux mois et demi, on administre par la suite du PAS I.V. qui est bien toléré pendant 20 jours puis des céphalées, nausées, vomissements sont apparus et les perfusions interrompues.

Les troubles s'amendent et le PAS repris.

De nouveau, des céphalées et des nausées ont été notées.
On associe alors l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g qui fait tout rentrer dans l'ordre.

On arrête le produit et nous n'avons pas constaté de rechute deux semaines plus tard à la sortie du malade.

Observation n° 21

Mr. M ... Alain - 15 ans.

Entré le 30.4.66 - Poids 50 Kg.

Diagnostic :

Tuberculose pulmonaire.

Histoire de la maladie :

Janvier 1966, toux sèche, douleurs thoraciques et asthénie.

Mi-Avril 1966, une radio pulmonaire révélait une image suspecte.

A l'entrée, le malade présente une asthénie, une toux persistante mais un état général bon.

La recherche de BK s'est révélée positive à 3 reprises.

Traitement triple :

Streptomycine, PAS, INH 550, bien supportés jusqu'à la 8è perfusion de PAS où le malade se plaint dessignes suivants :

anorexie, nausées, tremblements des mains pendant les perfusions, oedème de la lèvre supérieure.

A chaque interruption de PAS, pendant 1 ou 2 jours, tout rentrait dans l'ordre.

A la 20è perfusion de PAS, on ajoute de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 2 g. Les effets sont rapides et les symptômes précédents ont disparu dès le 2è jour.

Au 8è jour de traitement, réapparition de troubles digestifs.
On substitue la dose 5 g à la dose 2 g : les signes disparaissent et on suspend le traitement au bout de 13 jours.

Aucun incident n'a été signalé jusqu'à son départ au sanatorium 15 jours plus tard.

Observation n° 22

Mr. P ... Maxim - 59 ans -

Entré le 14.2.66 - Poids 76,400 Kg -

Diagnostic :

Tuberculose pulmonaire.

Examen à l'entrée : Toux, crachats, asthénie importante, anorexie, gros foie.

BK : 3 homogénéisationsnégatives, 3 cultures positives.

On entreprend au début un traitement banal puis un traitement triple après confirmation de laboratoire : PAS, INH 700 mg, Streptomycine.

Dès la 7è perfusion de PAS, des incidents ont été notés, survenant après la fin de la perfusion à type de :

sensation d'oppression thoracique, d'étouffement, de "décharges électriques" dans les deux membres supérieurs avec tremblements des mains pendant 1/2 heure, de lourdeur céphalique (tête de plomb).

Ces symptômes se répétaient tous les jours et de façon identique. Ceci lui imposait un repos allongé et l'après-midi tout rentrait dans l'ordre.

A la 45è perfusion, on ajoute 2 g d'alpha cetoglutarate d'Ornithine qui permettent une amélioration pendant 6 jours puis l'alpha cetoglutarate d'Ornithine est porté à la dose de 5 g et dès lors les symptômes disparaissent.
Le malade sort pour le sanatorium au 24è jour du traitement sans qu'il y ait eu de récidive.

Observation n° 23

Mr. G ... - 20 ans

Entré le 3.5.66 - Poids 64 Kg.

Quelques mois avant son hospitalisation, le malade a ressenti un violent point de côté gauche.

La radioscopie avait montré alors une anomalie du sommet gauche.

A l'entrée,

- image infiltrante du sommet gauche.
- toux, expectoration minimes. Etat général bon.
- expectoration : 3 examens directs du BK et 3 cultures négatifs.

L'image radiologique étant fortement suspecte de bacillose, on décide le traitement triple : PAS, INH 600, Streptomycine.

A la 10è perfusion de PAS, des signes d'intolérance ont été constatés: oppression thoracique, gêne épigastrique pendant les perfusions. Réactions identiques les jours suivants.

A la 17è perfusion, on ajoute 2 g d'Ornicetil dans les perfusions et, pendant 4 jours, il n'y a pas eu de changement notable. On remplace alors la dose 2 g par 5 g et les symptômes disparaissent dès le 2è jour.

Au 7è jour, on arrête l'alpha cetoglutarate d'Ornithine et 8 jours plus tard, apparition de douleurs abdominales et anorexie.

Reprise de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine et de nouveau tout rentre dans l'ordre.

Après 6 jours de traitement sans inconvénient, nouvel arrêt.
Le malade quitte le service,après 13 jours d'arrêt, pour le sanatorium, sans qu'aucun incident n'ait été signalé.

Observation n° 24

Mr. V ... Maurice - 60 ans - Ouvrier (Voirie)

Entré le 6.5.66 avec un poids de 58,8 Kg - Sorti le 25.7.66

Notion d'éthylisme.

Diagnostic :

Infiltrat excavé du segment gauche.

Recherche de BK : 3 examens directs et 3 cultures négatifs.

Antécédents :

Toux ancienne.

Histoire :

Depuis deux mois, crachats peu nombreux mucopurulents, asthénie, amaigrissement discret, pas de fièvre, pas d'anorexie. Douleurs abdominales vagues.

Devant les images radiologiques fort suspectes, un traitement antituberculeux triple a été décidé : streptomycine, INH 650, PAS en perfusion.

Au 24è jour, aux douleurs abdominales pré-existentes et qui s'accentuent, s'ajoutent un météorisme, des nausées sans vomissements, anorexie, sensation d'oppression thoracique.

On administre de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 2 g puis 5 g dans les perfusions de PAS qui améliore la tolérance pendant 6 jours. Tout rentre dans l'ordre.
Ce traitement est poursuivi encore pendant 10 jours puis arrêté. Au bout du 3è jour, rechute.

On reprend l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g et les troubles disparaissent.
Ce traitement est poursuivi pendant 13 jours sans incident puis arrêté de nouveau pendant une semaine date à laquelle les symptômes précédents réapparaissent.

L'alpha cetoglutarate d'Ornithine est administré une fois encore et tout rentre dans l'ordre.

Le malade quitte le service pour le sanatorium onze jours plus tard.

Observation n° 25

Mr. P ... Pierre - 55 ans.

Entré le 6.1.66 avec un poids de 63,700 Kg.

Diagnostic :

Tuberculose pulmonaire du lobe supérieur droit.

Expectoration : 2 examens directs sont positifs.

Histoire :

Quelques jours avant l'hospitalisation, hémoptysie.

A l'entrée, le malade présente : amaigrissement, asthénie, toux, anorexie, foyer de râles sous crépitants au sommet droit.

Traitement :

PAS, INH 700, Streptomycine bien tolérés jusqu'à la 73è perfusion de PAS où nausées, douleurs abdominales, débutant à la fin de chaque perfusion, apparaissent.

On arrête le PAS et tout rentre dans l'ordre.

Reprise des perfusions et en quelques jours, nouveaux symptômes : nausées, picottement rétrosternal, sensation de bulles dans les oreilles avec démangeaisons.
Ceci dure 1 à 2 h. après les perfusions puis tout disparait.

A la 96è perfusion, on ajoute 2 g d'alpha cetoglutarate d'Ornithine sans changement pendant 2 jours.

A la 99è perfusion, on prescrit la dose 5 g, tous les signes disparaissent.
Le traitement est suspendu au 16è jour. Aucun incident n'est réapparu jusqu'à son départ en sanatorium 11 jours plus tard.

Observation n° 26

Mr. P ... Raymond - 35 ans.

Entré le 19.4.66 avec un poids de 56,500 Kg.

Diagnostic :

Pleurésie gauche à polynucléaires chez un ancien coxalgique.

A l'entrée, nausées, céphalées, température à 39 °, anorexie, amaigrissement, sueurs parfois.

Expectoration : 3 homogénéisation, 2 cultures négatifs.
Liquide pleural : centrifugation négative.

VS : 100/123 Cuti +++

La radio pulmonaire montre une clarté parenchymateuse suspecte.
Le traitement antibiotique banal n'a pas apporté d'amélioration après plusieurs semaines.

Traitement :

Le traitement triple est décidé (Streptomycine, INH 600, PAS.

A la 8è perfusion, le malade présentait : céphalées, douleurs abdominales et anorexie.

Les perfusions ne sont pas interrompues et les troubles s'accentuent : les céphalées sont plus importantes, douleurs abdominales en ceinture sensation d'oppression thoracique, toujours débutant pendant les perfusions et disparaissant dans l'après-midi.

A la 30è perfusion de PAS, on ajoute de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 2 g. Les signes s'améliorent pendant 5 jours. On remplace la dose 2g par celle de 5 g et tout rentre dans l'ordre.

On arrête le traitement au 18è jour. Pendant l'arrêt, il n'y a pas de rechute jusqu'à sa sortie du service à sa demande, 20 jours plus tard.

.../...

Observation n° 27

Mr. D ... P ... S ... Adelino - 42 ans - Manoeuvre portugais.

Entré le 23.3.66 avec un poids de 51 Kg.

Diagnostic :

Pneumothorax spontané tuberculeux.

Expectoration : homogénéisation positive.

Fièvre à 40° - Insuffisance respiratoire.

Traitement triple :

PAS, INH 550, Streptomycine, drainage, antibiotiques banaux etc ... pendant plusieurs jours jusqu'à régularisation de la température.

37 perfusions de PAS sont tolérées.

A partir de la 38è apparaissent : prurit, nausées vomissements, douleurs abdominales après les perfusions et durant tout l'après-midi.

A partir de la 50è, on ajoute tous les jours de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g. Dès le 1er jour, le malade ne se plaignait plus que de quelques vagues douleurs abdominales et au 3è jour, tous les troubles ont disparu.

Le traitement est poursuivi pendant 20 jours sans aucun incident puis interrompu.

10 jours plus tard, le malade est convoqué au sanatorium. Il n'y a pas de rechute pendant cette période.

Observation n° 28

Mme F ... Odette - 36 ans.

Entrée le 9.7.66 avec un poids de 50,700 Kg, à la sortie 53,700 Kg.

Recherche de BK Négative à 3 reprises tant à l'examen direct qu'aux cultures.

VS 54/94

Diagnostic :

Infiltrat excavé du Fowler.

Antécédents :

Epileptique depuis l'âge de 14 ans.

Histoire de la maladie :

En Mars 1966, douleurs thoracique gauche, toux, expectoration, dyspnée.

En Juillet 1966, nouvelle algie thoracique, fièvre à 40°, toux grasse et expectoration muco-purulente.

Le traitement antituberculeux est décidé devant l'image radiologique très suspecte sans que l'on ait une confirmation biologique.

Traitement :

Streptomycine, INH 450, par voie buccale, PAS I.V.

Dès le début du traitement apparaissent des vertiges, des troubles digestifs.

L'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g est administré et tout rentre dans l'ordre.
Au bout de trois semaines, le produit est arrêté.

Un mois plus tard, nouvelle rechute et reprise de l'alpha cetoglutarate qui fait disparaitre les symptômes.

On a jugé préférable de poursuivre ce traitement chez cette malade épileptique.

Après plusieurs semaines de traitement, nous n'avons constaté aucune récidive.

Observation n° 29

Mme L ... Andrée - 21 ans. Poids 60 Kg

Hospitalisation le 7.4.66

Diagnostic :

Tuberculose excavée du sommet droit et macro nodules au sommet gauche.

Dépistage systématique par le médecin du travail.

A l'entrée, examen direct de BK et culture positifs.

A l'examen, malade en bon état général. Pas d'amaigrissement ni d'asthénie, ni de toux, ni d'expectoration mais subfébrile. Température à 37°7. Dernières règles datant de 2 mois avant l'entrée dans le service. Diagnostic de grossesse confirmée par le laboratoire.

Traitement :

Streptomycine, INH 700, PAS bien toléré jusqu'à la 50è perfusion où il est apparu à la fin et après les perfusions des nausées, épigastralgies, douleurs abdominales, céphalées, signes se prolongeant dans l'après-midi.
Nous poursuivons les perfusions jusqu'à la 55è puis nous associons l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g.

Dès le 3è jour, les signes précédents disparaissent après amélioration les 2 premiers jours.

A la 6è perfusion, on arrête le produit et pendant 7 jours, aucun incident.

Le 8è jour, apparition de nausées, douleurs abdominales vagues, anorexie. Le lendemain, on reprend le traitement et tout rentre dans l'ordre.
Le produit est continué jusqu'à la sortie de la malade 23 jours plus tard sans inconvénient.

Observation n° 30

Mme L ... Liliane - 44 ans.

Hospitalisée dans le service le 8.4.66

Poids 69,600 Kgs

Diagnostic :

Tuberculose bilatérale et excavée gauche.

Recherche de BK positive dans l'expectoration.

Antécédents :

Epistaxis en 1964 avec hématémèse.

Examen à l'entrée : malade fatiguée, crache un peu, tousse, anorexique, sueurs nocturnes.
Notion d'éthylisme. La malade avoue boire 3 à 4 l. de bière par jour plus un peu de vin aux repas.
Abdomen augmenté de volume mais pas d'ascite, gros foie, douleurs rhumatismales.

Traitement :

Streptomycine, INH 550, PAS perfusion bien toléré jusqu'à la 51è perfusion où apparaissent nausées, vomissements pendant les perfusions, douleurs abdominales, anorexie.

Les 4 jours suivants, les mêmes signes se répètent mais sans vomissements. La malade refuse le PAS. On la prévient de l'introduction de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g et les perfusions reprennent.

Tout redevient normal dès le 2è jour et la malade ne se plaint plus vu que ces douleurs rhumatismales des épaules préexistantes avant le traitement se sont améliorées.

Au 6è jour, on arrête l'alpha cetoglutarate d'Ornithine à l'insu de la malade. 11 jours plus tard, apparition de troubles digestifs à type de nausées, vomissements, barres épigastriques et recrudescence des douleurs des articulations scapulo-humérales.

On reprend alors l'alpha cetoglutarate d'Ornithine pendant une semaine. Aucun incident n'a été signalé pendant ce temps et les douleurs articulaires sont améliorées.

On arrête à nouveau pendant une semaine puis, rechute.
On reprend le traitement pendant une semaine, disparition des symptômes. Arrêt au 7è jour, réapparition des troubles, reprise du traitement jusqu'à son départ au sanatorium 15 jours plus tard.

Pas de récidive pendant ce temps.

Observation n0 31

Mr. H ... Roger - 50 ans.

Entré le 28.4.66 avec un poids de 88 Kg.

Notion d'éthylisme.

BK à l'examen direct positif.

Diagnostic :

Tuberculose pulmonaire du sommet droit.

Histoire :

En 1965, hémoptysie qui fait pratiquer une radio pulmonaire. Celle-ci montre des images du sommet droit.

Expectoration : BK à l'examen direct positif avec résistance à la Streptomycine.

Traitement en dehors du service par PAS, INH, Trecator pendant 3 mois.

Sort contre avis médical et continue alors chez lui le traitement pendant 7 mois (INH, Trecator, Viocine).

Séjourne deux mois dans un hôpital à Paris puis se fait hospitaliser dans le service.

Fait une hémoptysie à l'entrée. L'état général est conservé mais présente : asthénie, fièvre à 38°, toux et crachats mucopurulents.

Le BK présente une résistance à la Streptomycine et au Trecator.

Traitement :

PAS, INH.

Dès la 4è perfusion, le malade présente : nausées, épigastralgies et une hémoptysie. Il refuse catégoriquement les perfusions. On lui promet l'administration d'un médicament nouveau qui lui permettra de bien supporter le PAS mais sans succès. Le malade ne veut plus entendre parler du PAS.

Un antibiogramme pratiqué a montré de nouvelles résistances. Au total, le BK est résistant à INH, Streptomycine et Trecator.

.../..

Observation n° 31 (Suite)

Nous raisonnons ce malade indiscipliné qui finit par accepter le traitement suivant : PAS, Piazoline, Viocine, Alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g.

Le malade n'a pas été prévenu du médicament associé à la perfusion : il s'était montré en effet farouchement hostile à tout nouveau médicament disant qu'il ne voulait pas "être utilisé comme un cobaye".

L'alpha cetoglutarate d'Ornithine est administré pendant 25 jours sans aucun trouble. Le malade sort du service à sa demande, continuer son traitement à domicile.

Observation n° 32

Mme C ... Adèle - 68 ans.

Entrée le 11.9.66 avec un poids de 56 Kg.

Cuti +

BK positif à l'examen direct après centrifugation à 2 reprises.

Diagnostic :

Tuberculose macro et micronodulaire bilatérale généralisée.

Antécédents :

Rien de particulier.

Histoire :

Depuis Mai 1966, asthénie progressivement croissante, amaigrissement important, sueurs profuses.

Depuis Août 1966, anorexie quasi complète, dyspnée importante, température irrégulièrement élevée, râles humides à l'auscultation des deux poumons.

Le 11.9.66, entrée dans le service dans un état général très altéré.

Le 16.9.66, début du traitement antituberculeux triple associé : INH 600 par voie buccale, Streptomycine, PAS I.V

Le 26.9.66, administration de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5g pour vertiges après perfusion de PAS. Les vertiges s'améliorent puis disparaissent progressivement en plusieurs jours.

Le 21.10.66, arrêt du produit le malade quittant le service à sa demande.

Observation n° 33

Mme L ... Raymonde - 66 ans.

Entrée le 15.9.66 avec un poids de 54 Kg.

BK positif à l'homogénéisation à 2 reprises.

Diagnostic :

Tuberculose fibro-scléreuse périhilaire droite.

Antécédents :

Bronchite et congestion pulmonaire. Débile mentale calme et disciplinée.

Histoire de la maladie :

Depuis quelques mois, épisodes fébriles, toux grasse, expectoration muqueuse, amaigrissement, asthénie avec BK positif dans l'expectoration à l'examen direct effectué à l'Hôpital psychiatrique de Clermont qui nous l'a adressée.

Le 15.9.66, entre dans le service. La recherche de BK est positive dans les crachats à l'examen direct.

Traitement :

Le traitement antituberculeux est entrepris le 20.9.66 (INH 600, Streptomycine, PAS en perfusion I.V)bien toléré pendant 20 jours date à laquelle des signes d'intolérance apparaissent à type de malaise épigastrique, vomissements, anorexie, vertiges.

L'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g est administré dans les perfusions de PAS et une régression rapide des troubles a été enregistrée.

Nous avons décidé de maintenir l'administration de ce médicament de façon continue chez cette malade présentant une débilité mentale jusqu'à son départ en sanatorium le 8.11.66, soit en tout 28 jours de traitement sans rechute.

Observation n° 34

Melle F ... Marie-Louise - 60 ans.

Entrée le 8.3.66 avec un poids de 42 Kg.

Diagnostic :

Réveil tuberculeux après tuberculose très ancienne traitée par pneumothorax droit.

BK + 2 examens directs dans l'expectoration.

VS : 40/70

Histoire de la maladie :

En 1944 : Hémoptysie qui fait découvrir une tuberculose pulmonaire droite traitée par pneumothorax. Remarquable amélioration.

En 1964 : Bronchite aiguë avec points douloureux persistants et dyspnée.

En 1966 : A l'entrée, hémoptysie pendant 2 jours, toux persistante, dyspnée, asthénie, amaigrissement important, anorexie; troubles psychiques, température à 38°8, douleurs abdominales, céphalées, nausées.

La radio pulmonaire montre un comblement de la base droite, un infiltrat excavé du sommet droit. A gauche, macro-nodules nombreux et cavité du sommet.

Traitement triple :

Streptomycine, PAS, INH 550. Pas d'incident notable en dehors de la persistance de quelques signes précédents tels que nausées, céphalées, douleurs abdominales et ceci durant toute la période des 30 perfusions.

8 jours de repos puis reprise du PAS. Vers le milieu de la série apparaissent : nausées, douleurs abdominales, céphalées exacerbées

On ajoute de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g ceci après avoir arrêté tous les médicaments du traitement symptomatique.
Dès le 2è jour, une amélioration nette a été constatée et les jours suivants, la malade ne se plaignait plus.

Elle quitte le service après un mois de traitement sans trouble.

Observation n° 35

Mme P ... Denise - 34 ans.

Entrée le 13.4.66 avec un poids de 62 Kg, sortie le 14.9.66 avec un poids de 70,700 Kg.

Diagnostic :

Tuberculose ulcéro-caséeuse gauche.

Histoire :

En 1953 : tuberculose pulmonaire traitée par PAS, INH, Streptomycine pendant 3 mois, puis sortie contre avis médical.

En 1955 : rechute bacillifère traitée comme précédemment et sortie prématurément contre avis médical. Durée du traitement 6 mois. Elle a présenté durant cette période des intolérances au PAS, à type de troubles digestifs, vertiges après les perfusions.

L'arrêt momentané des perfusions faisaient tout rentrer dans l'ordre.

En 1965 : nouvelle rechute avec hémoptysie (pas de traitement chez elle). La VS était très élevée, le BK positif à l'examen direct.

En 1966 : entrée à l'hôpital.

Température à 39°, asthénie importante, anorexie, pâleur, amaigrissement de 12 Kgs en 2 mois, toux, hémoptysie.

Traitement :

PAS, INH 550, Streptomycine.

30 perfusions de PAS sont supportées. Après 8 jours de repos, on reprend le PAS. Dès la 1è perfusion, la malade ressent : nausées, douleurs abdominales à type de torsion arrachant des pleurs et des céphalées pendant les perfusions.
Au bout de la 8è perfusion, on associe l'alpha cétoglutarate d'Ornithine 5 g. L'effet est rapide et en 48 h. disparition complète des symptômes.

Pendant 23 jours, il n'y a pas eu de rechute. Le traitement est arrêté pendant une semaine, date à laquelle on constate une récidive. On reprend l'alpha cetoglutarate d'Ornithine et les symptômes sont jugulés ; on arrête le produit 8 jours plus tard.

Au bout de 4 jours, une rechute survient. L'alpha cetoglutarate d'Ornithine fait tout rentrer dans l'ordre et nous n'avons pas jugé utile de l'interrompre jusqu'à ce que la malade quitte le service à sa demande le 14.9.66.

Observation n° 36

Mr. G ... Dacosta. - 38 ans - Manoeuvre portugais.

Entré le 31.8.66 - Poids 54,500 Kg.

VS : 85/118 Cuti positive. BK : Examens directs (3) et cultures de l'expectoration et du liquide pleural se sont révélés négatifs.

Diagnostic :

Pleurésie gauche de moyenne abondance sans lésion parenchymateuse 50% de lymphocytes dans le liquide pleural.

Antécédents :

Début : point de côté gauchen fièvre, anorexie et amaigrissement depuis quelques semaines.

Le traitement antituberculeux a été décidé après antibiothérapie banale qui n'a donné aucun succès. Il associe :

Streptomycine, INH par voie buccale 550, PAS I.V., corticoïdes.

Au bout de plusieurs semaines, le malade se plaint de manifestations digestives à type de nausées, douleurs abdominales vagues, brûlures épigastriques, vertiges.

Un traitement par l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g fait disparaitre rapidement les troubles digestifs précédents.

Les vertiges s'améliorent d'abord puis disparaissent après quelques jours de retard.

Ce traitement est poursuivi pendant plus d'un mois sans inconvénient.

Observation n° 37

Mr. H ... Emile - 45 ans - Manoeuvre.

Entré le 20.9.66 avec un poids de 55 Kg.

Cuti - VS : 37/80

BK positif à l'examen direct de l'expectoration.

Diagnostic :

Tuberculose bilatérale macro-nodulaire.

Antécédents :

Début 1966, anorexie et bronchite aiguë.

Juin 1966, asthénie croissante, amaigrissement, toux intermittente, pas de fièvre mais sueurs nocturnes.

A l'entrée, l'état général est mauvais, véritable misère physiologique.

G.R. : 3.000.000 G.B. : 13.100

Un traitement antituberculeux (Streptomycine, PAS, INH 550) est associé à un traitement de réanimation.

Après plusieurs jours de perfusions, le malade se plaint de vertiges d'insomnies, de troubles digestifs (douleurs épigastriques, nausées, météorisme).

On ajoute l'alpha cetoglutarate d'Ornithine dans les perfusions de PAS et rapidement tout rentre dans l'ordre. Cependant, les vertiges n'ont régressé que quelques jours plus tard.

Vu l'état précaire du malade, nous n'avons pas jugé utile d'interrompre le traitement et aucune rechute ne s'est manifestée pendant toute la durée du traitement.

Observation n° 38

Mr. V ... Yves - 33 ans. Ouvrier briquetier.
Entré le 29.8.66 - Poids 60 Kg.

BK positif à l'examen direct de l'expectoration.

VS 110/125 G.B. : 12.300 GR 3.700.000

Diagnostic :

Tuberculose infiltrante multi-excavée du poumon gauche.

Antécédents : RAS.

Histoire de la maladie :

En Avril 1966, radiographie thoracique normale.

En Juillet 1966, asthénie, anorexie, amaigrissement, pas de fièvre.

Fin Août 1966, fièvre à 38°5 - 39°, courbatures, anorexie, point de côté gauche exacerbé par la toux, sueurs, fatigue importante.

Le 29.8.66, entre dans le service dans un état général altéré.

Traitement antituberculeux institué : INH 600, Streptomycine, PAS I.V., bien toléré pendant un mois puis des troubles digestifs et des sueurs sont apparus.

L'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g est administré dans les perfusions de PAS et tout rentre dans l'ordre très rapidement.

Après 8 jours de traitement où aucun symptôme n'est signalé, on arrête le produit.

6 jours plus tard, des nausées réapparaissent et l'alpha cetoglutarate d'Ornithine est repris avec succès.

Depuis, le traitement est poursuivi sans inconvénient et sans rechute.

Observation n° 39

Mr. L ... Jean-Claude - 18 ans.

Entré le 4.4.66.

Cuti + BK positif à la centrifugation du liquide gastrique/.

VS : 60/98 GB :12.300

Diagnostic :

Tuberculose ulcéro nodulaire du sommet gauche associée à une polynévrite éthylique.

Antécédents :

Personnel : Discrète débilité mentale.

Héréditaire et collatéraux : Père en arrêt de travail pour éthylisme.

Un frère interné en psychiatrie

Histoire de la maladie :

Il était entré dans le service de médecine pour polynévrite et une radiographie pulmonaire a été demandée à la suite d'une toux discrète et une expectoration minime. Elle montrait des opacités nodulaires au sommet gauche.

Le 4.4.66, entre dans le service de phtisiologie et le 5, la bascilloscopie est positive.

Un traitement antibacillaire est institué comportant : PAS, Streptomycine, Trecator (1 suppositoire).

Après 29 perfusions de PAS, des troubles digestifs sont apparus et les perfusions sont arrêtées pendant 3 mois.

On reprend le PAS et quelques jours plus tard, nouveaux troubles digestifs. On associe l'alpha cetoglutarate d'Ornithine dans les perfusions et au 60è jour de traitement, aucun incident n'a été constaté.

Observation n° 40

Mr. M ... Alfred - 45 ans - Matelassier.

Entré le 15.7.66 avec un poids de 51,600 Kg.

BK positif à l'examen direct de l'expectoration.

GB : 16.800 VS : 18/42

Diagnostic :

Tuberculose pulmonaire de longue date.

Antécédents :

1939 : Bronchite chronique et image pulmonaire.

1956-1961 : Bacilloscopie positive traitée par PAS, Streptomycine, INH.

1961-1965 : Bacilloscopie positive traitée en sana.

Le 15.7.66 entre dans le service venant d'un hôpital de Paris où il a été traité par INH, Streptomycine et Trecator (le PAS étant mal supporté).

Au bout de 3 semaines de traitement, des troubles digestifs sont apparus à type de vomissements, gastralgies, douleurs abdominales et anorexie.

Le Trecator est arrêté quelques jours puis repris associé cette fois avec INH 600, Streptomycine, PAS en perfusion et Alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g dans le PAS.

Les troubles se sont amendés et aucune intolérance n'a été enregistrée après 2 mois 1/2 de traitement.

RESULTATS

Nous avons apprécié les résultats uniquement sur le plan clinique, toute recherche biologique étant exclue.

L'alpha cetoglutarate d'Ornithine n'a jamais été utilisé d'emblée mais toujours après une manifestation d'intolérance au PAS, constatée pendant 48 h. au moins ou traînant depuis plusieurs jours ou semaines. Cela n'aurait en effet aucune valeur puisque l'expérience montre que de nombreux malades supportent les perfusions de PAS de façon satisfaisante pendant plusieurs mois.

Des réactions observées chez les malades intolérants sont consignés régulièrement en fonction des traitements prescrits et indiqués sur les tableaux synoptiques des figures 5 et 6 pour l'ensemble des 40 malades...

Les résultats sont considérés de 3 points de vue différents :

- selon la qualité des résultats.
- l'administration continue ou intermittente du produit expérimenté.
- la dose de début (2 ou 5 g).

I - Selon la qualité des résultats :

a - Très bons :

Disparition rapide des symptômes en 24 à 48 h. sans aucune récidive pendant toute la durée du traitement avec de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine. Cette durée varie de 8 jours à plus de 60 jours.
30 cas ont été enregistrés (1 - 5 à 8 - 10 - 13 - 14 - 16 à 31 - 33 à 35 - 38 à 40).

Dans la plupart des cas, les malades présentaient des troubles digestifs : nausées, vomissements, météorisme, douleurs abdominales, accompagnés parfois par d'autres signes généraux : anorexie, insomnie, vertiges, prurit, inflammation articulaire.

Disons tout de suite que les troubles digestifs ont tous régressé dans un délai de 48 h. et sans difficulté. Nous rappelons qu'aucune médication symptomatique n'a été associée à l'alpha cetoglutarate d'Ornithine.

Relevons quelques cas présentant des particularités.
Le cas 1 présentait, en plus de troubles digestifs, un prurit généralisé mais modéré. Nous avons prescrit un antihistaminique pendant plusieurs jours sans succès sur le prurit. L'alpha cetoglutarate d'Ornithine a permis la disparition de celui-ci et des troubles digestifs en 48 h. Pendant 8 jours, aucune rechute n'est enregistrée.

Le cas 27 a également vu son prurit disparaitre rapidement sous l'alpha cetoglutarate d'Ornithine. Les vertiges ont été remarqués dans 4 cas (8,13,28 et 33) et traités avec succès.

Le cas 13 présentait en plus, d'autres signes dont la sensation de gorge bloquée qui a bien régressé.

Le cas 16 est intéressant. Au 5è jour du traitement antituberculeux, le malade a présenté une inflammation aiguë de l'articulation du poignet droit, accompagnée d'un clocher thermique à 39°. Un traitement à base de corticoïdes et d'un antibiotique banal fait enrayer l'incident en une semaine; Nous avons enregistré 2 rechutes successives correspondantes à l'arrêt de la corticothérapie. A la 3è reprise, on administre l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g qui venait d'être en notre possession. Le produit prend ainsi le relais des corticoïdes qui avaient déjà fait régressé en grande partie l'inflammation.

Pendant 24 jours de traitement, il n'y a pas eu de récidive et il en est de même pour les 18 jours suivants sans alpha cetoglutarate d'Ornithine.

Le cas 21 présente en dehors des troubles digestifs : tremblements des mains pendant les perfusions, un oedème de la lèvre supérieure; symptômes qui ont disparu avec l'alpha cetoglutarate d'Ornithine. Il n'y a pas eu de rechute après 15 jours d'arrêt.

Le cas 22 présenta à la fin ou immédiatement après les perfusions et pendant 1/2 heure : oppression thoracique, décharges électriques dans les deux membres supérieurs avec tremblements des mains, lourdeur céphalique (sensation de "tête de plomb" disait le malade). Ces symptômes se répétaient déjà depuis plusieurs jours. L'alpha cetoglutarate d'Ornithine a permis de continuer le PAS sans aucun inconvénient pendant 24 jours.

Le cas 31 est très intéressant. Devant le refus des perfusions de PAS, on promet au malade un médicament nouveau qui lui permettra de bien supporter le PAS. Il se montre alors farouchement opposé, ne voulant pas servir de "cobaye" disait-il. Le BK étant résistant à INH, Streptomycine et Trecator, on impose tout de même le PAS avec promesse que les perfusions seront suspendues au premier trouble ... L'alpha cetoglutarate d'Ornithine administré à l'insu du malade a permis de passer 25 perfusions sans incident. Le traitement est interrompu, le malade étant sorti à sa demande.

b - Résultats bons :

D'abord amélioration puis disparition des troubles.
8 cas ont été enregistrés (3, 9,11,12,15,32,36 et 37).
L'amélioration varie de 3 jours à 1 semaine de traitement continu et la disparition des troubles survient donc au 8è jour au plus tard.

Nous remarquons dans les cas 3, 32, 36 et 37, que ce sont toujours les vertiges qui disparaissent en dernier.

Le cas 9 ne voit ses troubles régresser qu'au 5è jour de traitement par l'alpha cetoglutarate d'Ornithine.

Les cas 11 et 12 sont assez particuliers. Le cas 11 peut être classé dans les résultats très bons. L'alpha cetoglutarate d'Ornithine a fait disparaitre rapidement les symptômes mais au 7è jour, le malade se plaint de tout et de rien. Cela ne nous étonne pas chez cet éthylique invétéré qui arrive toujours à tromper la vigilance du personnel. Finalement, l'alpha cetoglutarate d'Ornithine a permis dans une série suivante de faire régresser les troubles.

Dans le cas 12, les troubles s'améliorent complètement mais des accidents coronariens réitérés viennent compliquer l'état général précaire de ce malade.

Le cas 15 mérite d'être souligné : en effet, c'est le 1er cas où les troubles digestifs ont résisté 8 jours avant de régresser totalement.

Par ailleurs, il n'y a pas eu de récidive après 30 jours d'arrêt du traitement par l'alpha cetoglutarate d'Ornithine.

c - Résultats assez bons :

Le cas n° 4 a vu ses troubles digestifs disparaître mais les vertiges n'étaient qu'améliorés. Au 13è jour, il n'y a pas eu d'amélioration totale.

d - Résultats nuls :

Le cas n° 2 présenta une manifestation allergique à type d'urticaire généralisé avec prurit. L'alpha cetoglutarate d'Ornithine n'apporta qu'une amélioration modérée : l'urticaire est plus discret, plus localisé à la région fessière et aux membres inférieurs. Le prurit est également atténué.

II- Mode d'utilisation de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine :

Nous considérons deux modes :

a -Utilisation discontinue de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine. Nous relevons quelques cas très suggestifs (11, 24 et 30) et nous renvoyons pour les autres aux tableaux synoptiques des figures 5 et 6, très éloquents.

Le cas 11 voit ses troubles disparaître par l'alpha cetoglutarate d'Ornithine pendant 10 jours. On arrête le produit : rechute 10 jours plus tard. Les troubles s'effacent les 10 jours suivant sous l'effet du traitement.

Le cas 24 présente une 1è rechute 3 jours après l'arrêt du traitement et une 2è rechute une semaine après. L'alpha cetoglutarate d'Ornithine jugule rapidement ces deux récidives.

Le cas 30 mérite d'être considéré à part car il montre l'efficacité indiscutable de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine et l'expérience a duré plus de 60 jours. A chaque arrêt du traitement correspond une rechute quelques jours plus tard rapidement enrayée par la reprise de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine (au total 3 rechutes). La malade, prévenue la 1è fois de l'association d'un médicament dans les perfusions (et c'est à ce titre qu'elle accepte de continuer le PAS) est tenue dans l'ignorance complète par la suite.

b - Utilisation continue de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine. Les cas 36 et 37 ont reçu 30 perfusions d'alpha cetoglutarate d'Ornithine. Aucune récidive n'est enregistrée pendant ce temps.

Les cas 39 et 40, assez démonstratifs, n'ont jamais manifesté de rechute après plus de 60 jours de traitement.

III - Selon la dose de début.

L'alpha cetoglutarate d'Ornithine étant fourni sous 2 formes (2 et 5 g), nous avons expérimenté la dose 2 g sur 6 malades (cas 21 à 26).

Dans tous les cas, l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 2 g demeure insuffisant ou inefficace :

Le cas 21 a bien vu ses troubles disparaître pendant 8 jours mais à cette date une rechute est survenue.

Dans les cas 22,24 et 26, nous n'avons constaté qu'une simple amélioration et c'est l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g qui a fait régressé les troubles.

Dans les 2 autres cas (23 et 25), la symptomatologie reste identique avec la dose 2 g mais la dose 5 g permet de juguler les incidents.

Figure n° 5

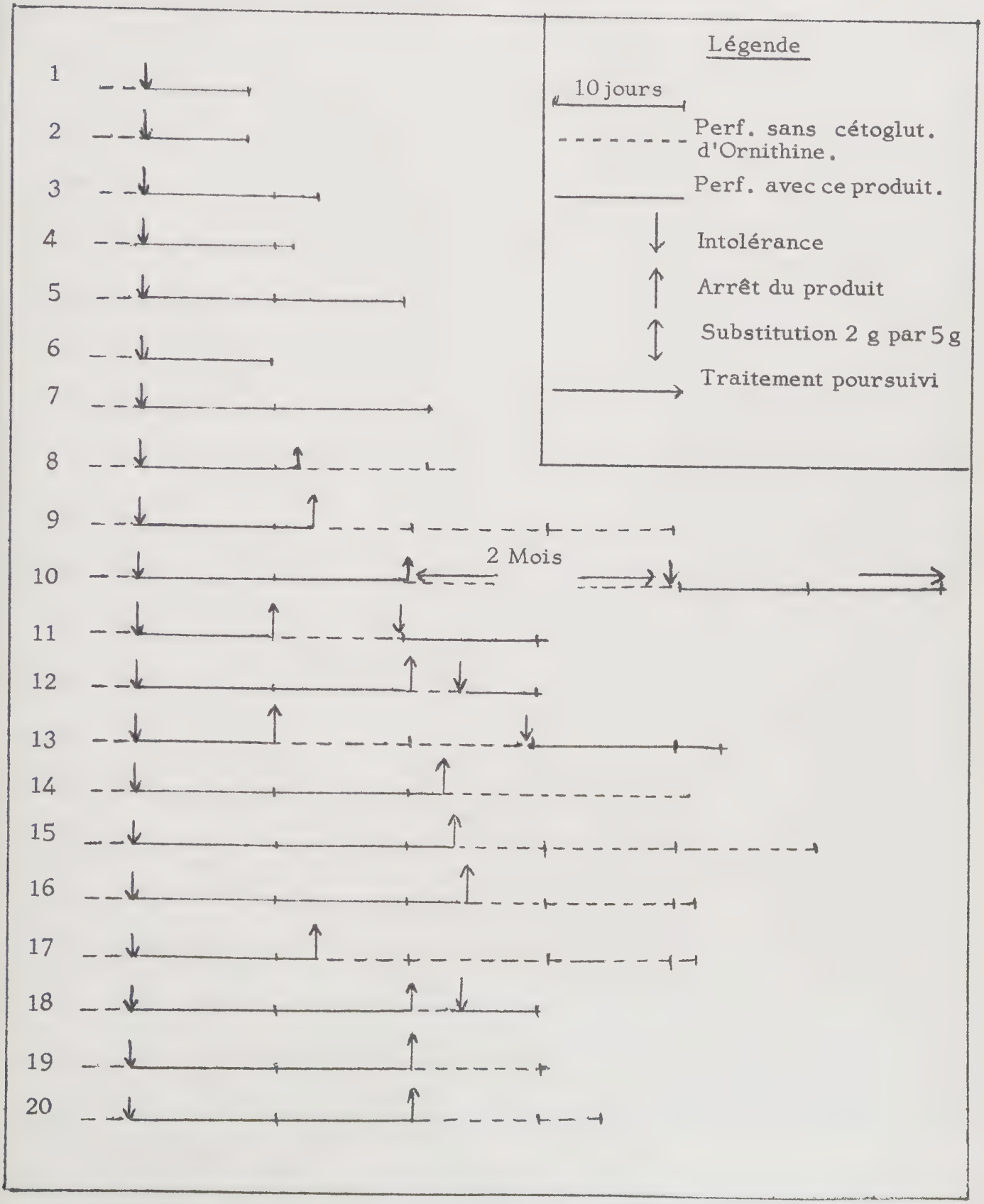
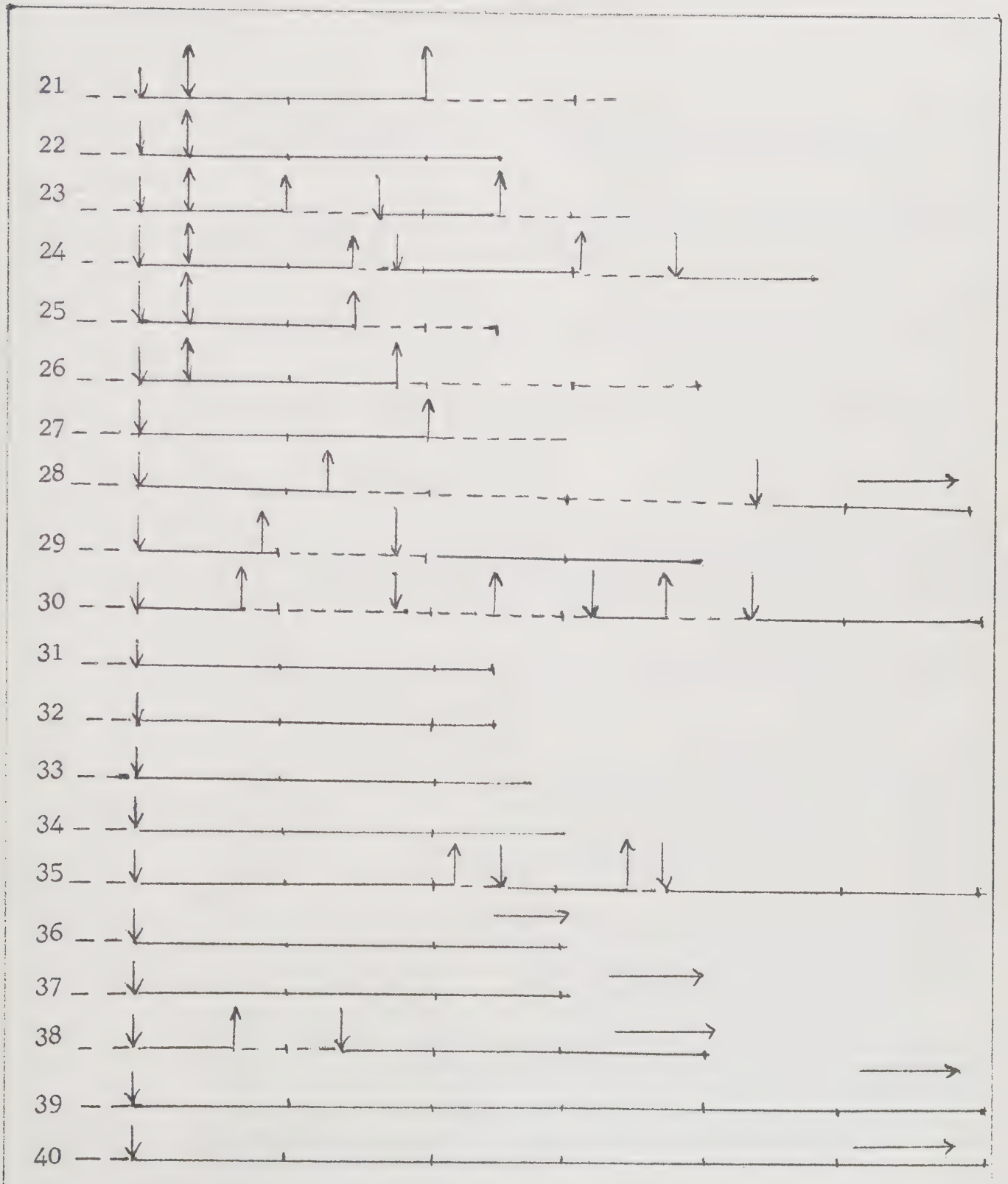

Légende
10 jours
Perf. sans cétoglut. d'Ornithine.
Perf. avec ce produit.
Intolérance
Arrêt du produit
Substitution 2 g par 5 g
Traitement poursuivi
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
2 Mois

Figure n° 6



CONCLUSION

Notre expérience repose actuellement sur 40 observations et plus de 1.000 perfusions de PAS associées à l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g administrées en 7 mois.

Des contrôles radiologiques pratiqués chez les malades traités n'ont jamais montré d'action inhibitrice de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine sur les antituberculeux.

Les résultats obtenus, et que nous venons de voir, nous pouvons maintenant tirer un certain nombre de conclusions :

Tolérance : Aucune réaction locale au point de perfusion n'a été remarquée.

Effets thérapeutiques :

On peut écrire que l'efficacité de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 g a été remarquable dans 39 cas sur 40. Un seul échec a été enregistré (le cas n° 2) et encore peut-il être considéré comme 1/2 échec puisqu'une amélioration a été notée.

Les troubles digestifs, les signes généraux tels que : anorexie, insomnies, sensation d'étouffement, tremblements des membres, réagissent bien au traitement.

Les manifestations articulaires sont relevées dans 2 cas très différents : le cas 30, porteur de douleurs articulaires scapulo-humérales aciennes exacerbées par les perfusions de PAS (en effet, l'interruption de PAS pendant plusieurs jours diminue l'intensité des douleurs) était amélioré de façon satisfaisante par l'administration de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine.

Le cas 16 mérite d'avantage d'être souligné. Ce malade présentait à 3 reprises une manifestation articulaire aiguë du poignet droit avec oedème, rougeur, chaleur, douleur et un clocher thermique à 39°. La corticothérapie et l'antibiothérapie banale faisaient tout rentrer dans l'ordre en une semaine au plus tard. Cependant, à chaque interruption de la corticothérapie, correspond une rechute identique à la précédente. A la dernière rechute, la corticothérapie a été utilisée pendant 4 jours, ce qui a amélioré nettement l'inflammation, puis a été relayée par l'alpha cetoglutarate d'Ornithine 5 G. Ce traitement a permis d'éviter une rechute pendant 24 jours plus 18 jours après son arrêt.

A signaler que nous n'attribuons nullement cet accident au PAS.

Le prurit est remarqué dans 3 cas (1, 2 et 27). Dans les cas 1 et 27, il a régressé et dans le cas 2, il s'est amélioré sous l'effet du traitement.

Les vertiges sont enregistrés dans 7 cas (3, 4, 8, 11, 13, 28 et 33) jugulés rapidement dans 4 cas (8, 13, 28 et 33), progressivement en quelques jours pour le cas 3 et améliorés seulement dans 2 cas (4 et 11) après avoir élevé la dose à 7 g. L'action sur les vertiges a presque toujours été retardée par rapport aux autres symptômes.

Ce produit est donc efficace dans la quasi totalité des cas et cette efficacité est rapidement notable dans cette indication particulière qu'est l'intolérance au PAS I.V.

Son administration n'est sans doute pas justifiée de façon continue mais elle peut le devenir dans le cas de rechutes fréquentes, les éthyliques et les malades en mauvais état général.

Nous savons par ailleurs que l'alpha cetoglutarate d'Ornithine possède une action protectrice remarquable dans l'Isoniazidothérapie I.V. (Drs. J. GUILLERMAND, J. BOUTEILLER).

Ainsi, l'utilisation de l'alpha cetoglutarate d'Ornithine présente dans le traitement anti-tuberculeux, un double intérêt :

- par son action efficace dans les intolérances au PAS
- par son action préventive sur les incidents ou accidents éventuels de l'Isoniazide.

-:-:-:-

Le Président de Thèse,

Vu, le Président de Thèse

Pr. BARIETY

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - D'après les notes prises aux cours de pharmacologie de 4è année de Médecine dispensés à la Faculté de Médecine de Paris en 1964.

2 - Rapports d'expertise des Auteurs.

3 - Thérapie 1966, XXI, 223 - 231.

Communication présentée à la Séance du 16.6.65 de la Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie par les Docteurs J. GUILLERMAND et J. BOUTEILLER.

Hôpital Militaire de Grenoble, la Tronche - (Isère)

4 - Garattini (S.), Grassi (C), Montegazza (P), Tomasini (R), Trabucchi (E), Atti Soc. Lombarda Sci. Méd. biol. 1951, 7, 1-19.

5 - Parcellati (G), Preziosi (P), Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1953, 29, 996-998.

6 - Preziosi (P), Porcellati (G), Bol. Soc. Ital. Biol. Sper. 1953, 30, 1909 - 1911.

-:-:-:-